

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO, RS
CURSO DE MEDICINA**

VALENTINE WOLKMER SPAGNOL

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA PARA O
MANEJO DOS PACIENTES COM ANGIODISPLASIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

PASSO FUNDO, RS

2025

VALENTINE WOLKMER SPAGNOL

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA PARA O
MANEJO DOS PACIENTES COM ANGIODISPLASIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como
requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em
Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul,
Campus Passo Fundo, RS

Orientadora: Profa. Dra. Jossimara Poletini

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fornari

PASSO FUNDO, RS

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Spagnol, Valentine Wolkmer
EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA
PARA O MANEJO DOS PACIENTES COM ANGIODISPLASIAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA / Valentine Wolkmer Spagnol. -- 2025.
53 f.:il.

Orientadora: Profa. Dra. Jossimara Polettini
Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Fornari
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2025.

1. Hemorragia Gastrointestinal. 2. Malformações
Vasculares. I. Polettini, Jossimara, orient. II.
Fornari, Fernando, co-orient. III. Universidade Federal
da Fronteira Sul. IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

VALENTINE WOLKMER SPAGNOL

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA PARA O
MANEJO DOS PACIENTES COM ANGIODISPLASIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como
requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em
Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul,
Campus Passo Fundo, RS

Este Trabalho de Curso foi deferido e aprovado pela banca em:

25/06/2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Jossimara Polettini – UFFS

Orientadora

Prof. Dr. Ricieri Mocelin – UFFS

Avaliador

Profa. Esp. Jaqueline Machado – UFFS

Avaliador

APRESENTAÇÃO

O presente estudo, intitulado “EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA PARA O MANEJO DOS PACIENTES COM ANGIODISPLASIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA” foi desenvolvido pela acadêmica Valentine Wolkmer Spagnol, estudante do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo, sob a orientação da Professora Doutora Jossimara Poletini e coorientação do Professor Doutor Fernando Fornari. É requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina pela UFFS e está redigido conforme as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso. Este volume é composto por três capítulos: projeto de pesquisa, relatório de pesquisa e artigo científico. O primeiro consiste no projeto de pesquisa, desenvolvido no componente curricular Trabalho de Curso I, no primeiro semestre letivo de 2024. O relatório da pesquisa encontra-se no segundo capítulo e foi desenvolvido durante o componente curricular Trabalho de Curso II, no segundo semestre letivo de 2024. O terceiro capítulo, formulado no componente curricular Trabalho de Curso III, durante o primeiro semestre letivo de 2025, traz o artigo científico, elaborado a partir da análise dos dados obtidos. O propósito deste estudo foi avaliar o efeito da terapia com análogos da somatostatina em termos de eficácia e segurança para o tratamento de sangramentos recorrentes por angiodisplasias do trato gastrointestinal.

RESUMO

As angiodisplasias gastrointestinais são malformações vasculares degenerativas associadas ao envelhecimento e a condições de hipoxemia crônica, ocorrendo geralmente no intestino delgado, cólon ou estômago. Com maior prevalência em idosos e pacientes com comorbidades específicas, como doença de von Willebrand e insuficiência renal crônica, essas lesões podem causar desde anemia ferropriva até dependência de transfusões sanguíneas, impactando negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Estudos recentes apontaram benefícios do uso dos análogos da somatostatina na redução dos sangramentos associados à essa condição, embora ainda haja incertezas sobre a eficácia e segurança a longo prazo desses agentes. Assim, a presente revisão sistemática com meta-análise objetiva investigar o impacto desses agentes no manejo dos pacientes com angiodisplasias do trato gastrointestinal. A pesquisa seguiu as diretrizes definidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA), e a busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials. A extração e síntese dos dados foram realizadas de forma independente por dois revisores, com avaliação da qualidade metodológica dos estudos usando as ferramentas da Cochrane para ensaios clínicos randomizados e a escala Newcastle-Ottawa para estudos observacionais. As análises estatísticas foram conduzidas com o software Review Manager 5.4, considerando a heterogeneidade entre os estudos e apresentando os resultados como odds ratio (OR), diferença média (MD) ou taxas agrupadas (%), com intervalos de confiança de 95%. Os resultados demonstraram que o uso de análogos da somatostatina reduziu significativamente os episódios de ressangramento e a necessidade de transfusões, além de aumentar os níveis médios de hemoglobina, com um perfil de segurança favorável.

Palavras-chave: Hemorragia Gastrointestinal; Trato Gastrointestinal; Tratamento Farmacológico; Malformações Vasculares.

ABSTRACT

Gastrointestinal angiodysplasias are degenerative vascular malformations associated with aging and chronic hypoxemia conditions, typically occurring in the small intestine, colon, or stomach. They are more prevalent among the elderly and patients with specific comorbidities, such as von Willebrand disease and chronic renal insufficiency. These lesions can cause conditions ranging from iron deficiency anemia to dependency on blood transfusions, negatively impacting the quality of life of affected individuals. Recent studies have indicated the benefits of using somatostatin analogs in reducing bleeding associated with this condition, although uncertainties remain regarding the long-term efficacy and safety of these agents. Therefore, this systematic review with meta-analysis aims to investigate the impact of these agents in managing patients with gastrointestinal angiodysplasias. The research has followed the guidelines defined by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), with searches conducted in the MEDLINE, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases. Data extraction and synthesis were independently performed by two reviewers, with methodological quality assessed using the Cochrane tools for randomized clinical trials and the Newcastle-Ottawa scale for observational studies. Statistical analyses were conducted using Review Manager 5.4 software, considering heterogeneity among studies and presenting the results as odds ratios (OR), mean differences (MD), or pooled rates (%), with 95% confidence intervals. The results demonstrated that the use of somatostatin analogues significantly reduced rebleeding episodes and the need for transfusions, while also increasing average hemoglobin levels, with a favorable safety profile.

Keywords: Gastrointestinal bleeding; Gastrointestinal Tract; Pharmacotherapy; Vascular Malformations.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1 PROJETO DE PESQUISA	11
2.1.1 Tema	11
2.1.2 Problemas	11
2.1.3 Hipóteses	11
2.1.4 Objetivos	12
2.1.4.1 Objetivo geral	12
2.1.4.2 Objetivos específicos	12
2.1.5 Justificativa	12
2.1.6 Referencial teórico	13
2.1.6.1 Lesões vasculares gastrointestinais	13
2.1.6.2 Fisiopatologia	14
2.1.6.3 Condições associadas às angiodisplasias	15
2.1.6.4 Epidemiologia	16
2.1.6.5 Diagnóstico	16
2.1.6.6 Manejo terapêutico	18
2.1.6.6.1 Tratamento endoscópico	18
2.1.6.6.2 Tratamento farmacológico	20
2.1.7 Metodologia	22
2.1.7.1. Tipo de estudo	22
2.1.7.2. Local e período de realização	22
2.1.7.3. População e amostragem	22
2.1.7.4. Variáveis, instrumentos e coleta de dados	23
2.1.7.5. Processamento, controle de qualidade e análise dos dados	23
2.1.7.6. Aspectos éticos	24
2.1.8 Recursos	24
2.1.9 Cronograma	24
2.1.10 Referências	25
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA	28
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	31
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52

5. ANEXOS	53
------------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

As angiodisplasias gastrointestinais são malformações vasculares caracterizadas por dilatações e tortuosidades anormais dos vasos sanguíneos nas camadas mucosa e submucosa da parede do trato digestório (García-Compeán *et al.*, 2019). A patogênese exata das angiodisplasias ainda é incerta, mas a teoria mais aceita sugere que elas são causadas por alterações degenerativas dos pequenos vasos sanguíneos associadas ao envelhecimento e à hipoxemia crônica decorrente de doenças cardiovasculares, renais ou pulmonares (Sami; Al-Araji; Ragunath, 2014).

As angiodisplasias são a anormalidade vascular mais comum do trato gastrointestinal, sendo responsáveis por cerca de 6% dos sangramentos gastrointestinais inferiores e 8% dos sangramentos gastrointestinais superiores (Foutch, 1993). Elas são mais prevalentes no intestino delgado (57–80% dos casos), seguido pelo cólon (44%) e estômago (32%) (Chetcuti Zammit *et al.*, 2018; García-Compeán *et al.*, 2019; Jackson; Strong, 2017), sendo que na maioria dos casos as lesões são múltiplas (Chetcuti Zammit *et al.*, 2018; Sami; Al-Araji; Ragunath, 2014).

As angiodisplasias estão associadas à idade avançada (> 60 anos), presença de dispositivos de assistência ventricular esquerda, insuficiência renal crônica e outras comorbidades, como estenose aórtica, doença pulmonar obstrutiva crônica, cirrose hepática e doença de Von Willebrand (Chetcuti Zammit *et al.*, 2018; García-Compeán *et al.*, 2019; Neu *et al.*, 2020; Sami; Al-Araji; Ragunath, 2014). Pacientes portadores dessa condição apresentam manifestações clínicas variáveis, desde anemia ferropriva assintomática à dependência de transfusões de concentrado de hemácias, o que está associado a uma redução na qualidade de vida, aumento de eventos cardiovasculares e considerável morbidade e mortalidade.

A avaliação endoscópica continua sendo o principal método de diagnóstico das angiodisplasias. Técnicas como esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia e cápsula endoscópica são utilizadas para identificar e caracterizar essas lesões. Além disso, modalidades de imagem radiográfica como angiografia e angiotomografia computadorizada podem ser empregadas para localização e planejamento pré-operatório (Chetcuti Zammit *et al.*, 2018; Sakai *et al.*, 2019).

O manejo terapêutico das angiodisplasias é adaptado à gravidade do sangramento, comorbidades do paciente e características da lesão. As opções incluem observação clínica,

terapia endoscópica (coagulação com plasma de argônio, fotoablação a laser, ou eletrocoagulação multipolar), ressecção cirúrgica e intervenções farmacológicas (Lewis, 1999; Pavey; Craig, 2004).

Os análogos da somatostatina, como octreotide e lanreotide, emergem como uma abordagem terapêutica alternativa para lesões recalcitrantes à terapia endoscópica ou localizadas em áreas de difícil acesso com endoscopia convencional (Foutch, 1997; Sargeant *et al.*, 1993). Esses agentes exercem seus efeitos inibindo a liberação de substâncias vasoativas, reduzindo o fluxo sanguíneo esplâncnico e promovendo a agregação plaquetária, mitigando assim os episódios de sangramento (Szilagyi; Ghali, 2006).

Uma meta-análise prévia verificou os benefícios dos análogos da somatostatina na redução do número de transfusões de hemácias, com a maioria dos pacientes tendo uma boa resposta a este tipo de tratamento (Goltstein *et al.*, 2021). No entanto, devido ao tamanho amostral relativamente pequeno, estes resultados podem ter sido insuficientes. Mais recentemente, foram publicados novos estudos que podem reforçar o poder dos resultados agrupados, incluindo os dados do OCEAN trial (Octreotide for the treatment of transfusion-dependent anemia due to angiodysplasias), o primeiro estudo clínico randomizado sobre o tema (Goltstein *et al.*, 2023). Portanto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática atualizada e uma meta-análise com análise sequencial experimental para investigar a eficácia e segurança dos análogos da somatostatina para pacientes com angiodisplasia gastrointestinal.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Eficácia e segurança dos análogos da somatostatina para o manejo dos pacientes com angiodisplasias do trato gastrointestinal.

2.1.2 Problemas

A terapia com análogos de somatostatina reduz a necessidade de transfusões de concentrado de hemácias em pacientes com angiodisplasias gastrointestinais?

A terapia com análogos de somatostatina melhora os níveis de hemoglobina de pacientes com angiodisplasias gastrointestinais?

A terapia com análogos de somatostatina é segura para o manejo dos pacientes com angiodisplasias gastrointestinais?

2.1.3 Hipóteses

A terapia com análogos de somatostatina reduz a necessidade de transfusões de concentrado de hemácias em pacientes com angiodisplasias gastrointestinais.

A terapia com análogos de somatostatina melhora os níveis de hemoglobina de pacientes com angiodisplasias gastrointestinais.

A terapia com análogos de somatostatina não apresenta reações adversas graves que comprometam a eficácia do tratamento ou a segurança dos pacientes.

2.1.4 Objetivos

2.1.4.1 Objetivo geral

Realizar revisão sistemática com meta-análise para analisar a eficácia e segurança dos análogos da somatostatina para o manejo dos pacientes com angiodisplasias do trato gastrointestinal.

2.1.4.2 Objetivos específicos

Estimar a variação no número de transfusões de concentrado de hemácias em pacientes tratados com análogos da somatostatina, comparativamente ao período anterior ao tratamento ou a pacientes submetidos a outras modalidades terapêuticas.

Avaliar a variação dos níveis de hemoglobina em pacientes tratados com análogos da somatostatina, comparativamente ao período anterior ao tratamento ou a pacientes submetidos a outras modalidades terapêuticas.

Investigar a incidência de efeitos adversos ou complicações associadas ao tratamento com análogos de somatostatina.

2.1.5 Justificativa

Os sangramentos gastrointestinais causados por angiodisplasias apresentam um impacto clínico considerável, principalmente devido à natureza recorrente e muitas vezes insidiosa da condição. Complicações graves, como anemia e necessidade de transfusões frequentes de concentrado de hemácias, podem resultar desse quadro clínico. O manejo desses pacientes é desafiador, pois as angiodisplasias são frequentemente difíceis de diagnosticar e

podem requerer intervenções endoscópicas, como a termocoagulação, ou até mesmo cirurgia em situações mais graves. Além disso, o sangramento crônico pode levar a hospitalizações frequentes, afetando significativamente a qualidade de vida do paciente.

O impacto clínico significativo das angiodisplasias reforça a importância de avaliar a eficácia e segurança de novas estratégias farmacológicas, com o objetivo de melhorar os desfechos em pacientes com essa condição e reduzir a incidência de complicações associadas. Devido aos seus efeitos antiangiogênicos, os análogos da somatostatina emergem como uma modalidade de tratamento alternativa para sangramentos severos relacionados a essas malformações vasculares.

Estudos recentes apontaram o potencial dos análogos da somatostatina em reduzir a necessidade de transfusões de hemácias, com a maioria dos pacientes apresentando uma resposta favorável ao tratamento. No entanto, devido ao tamanho amostral reduzido, a robustez desses resultados permanece questionável. Diante da publicação de novos estudos e considerando as limitações das meta-análises previamente realizadas, torna-se essencial realizar uma revisão sistemática atualizada e uma meta-análise com análise sequencial experimental.

A realização de uma meta-análise é justificada pela sua capacidade de combinar dados de múltiplos estudos, o que aumenta a precisão e acurácia dos resultados. Além disso, a meta-análise confere maior poder estatístico para detectar efeitos, especialmente em estudos individuais com baixo poder estatístico. Sua utilização permitirá a síntese de evidências, proporcionando um método sistemático para consolidar as informações atualizadas acerca dos análogos da somatostatina. Ademais, a realização de uma análise sequencial experimental possibilitará testar se um número suficiente de estudos foram realizados para tirar uma conclusão confiável sobre o uso desses fármacos no manejo dos pacientes com angiodisplasias gastrointestinais.

2.1.6 Referencial teórico

2.1.6.1 Lesões vasculares gastrointestinais

Diversos tipos de anomalias vasculares são encontrados no trato gastrointestinal, constituindo variações na estrutura histológica normal das artérias, veias ou capilares sanguíneos. Algumas dessas condições são benignas, como os hemangiomas, enquanto outras são malignas, a exemplo dos angiosarcomas. Essas anomalias vasculares podem ser de origem

hereditária, como a telangiectasia hemorrágica hereditária, ou adquiridas, como as angiodisplasias, a ectasia vascular antral gástrica e as lesões de Dieulafoy (Sami; Al-Araji; Ragunath, 2014).

As angiodisplasias foram identificadas pela primeira vez como uma entidade clínica e uma potencial causa de hemorragia gastrointestinal em 1839. Com o advento da endoscopia por fibra óptica nas décadas de 1960 e 1970, as angiodisplasias tornaram-se cada vez mais reconhecidas e documentadas na literatura médica, sendo o termo "angiodisplasia" cunhado em 1974 (Beg; Ragunath, 2017). Na modernidade, com a melhoria na resolução das imagens endoscópicas, essas lesões são frequentemente detectadas, tanto em pacientes sintomáticos quanto como achados incidentais.

Morfologicamente, as angiodisplasias caracterizam-se por vasos ectásicos, tortuosos e de paredes finas. A análise histológica revela dilatação vascular, ausência ou diminuição do músculo liso nas paredes dos vasos, endotélio anormal e, ocasionalmente, evidências de fibrose ou trombose (Sami; Al-Araji; Ragunath, 2014). Essas malformações, tradicionalmente descritas no cólon, podem surgir em qualquer segmento do sistema gastrointestinal, havendo possibilidade de múltiplas lesões em uma mesma área ou em locais distintos do trato gastrointestinal.

2.1.6.2 Fisiopatologia

Quanto à patogênese das angiodisplasias, a teoria predominante sugere que elas surgem devido à obstrução intermitente e recorrente das veias submucosas ao nível da camada muscular própria, resultando, ao longo do tempo, na dilatação e tortuosidade dos vasos submucosos, vênulas e capilares superficiais. Essa hipótese é corroborada pela Lei de Laplace, que estabelece que a tensão na parede de um órgão tubular é diretamente proporcional à pressão intraluminal e ao raio do órgão, e inversamente proporcional à espessura da parede. Assim, a presença de lesões no ceco e no cólon ascendente pode ser explicada pela maior pressão intraluminal e pela menor espessura das paredes nessas regiões, resultando em maior tensão na parede intestinal. No entanto, essa teoria não explica adequadamente a ocorrência dessas lesões em outras partes do trato digestivo, como no estômago, onde as condições hemodinâmicas e estruturais são diferentes (White; Poxon; Alexander-Williams, 1981).

Além disso, a proliferação celular dependente do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que desempenha um papel importante nesse processo. O VEGF é uma

proteína que estimula a formação de novos vasos sanguíneos e pode contribuir para o crescimento anormal dos vasos na mucosa intestinal, favorecendo o desenvolvimento das angiodisplasias. O aumento da expressão de fatores angiogênicos foi encontrado em amostras obtidas de pacientes com angiodisplasias colônicas (Junquera *et al.*, 1999). Além disso, estudos recentes associaram as angiodisplasias do intestino delgado a um aumento dos níveis séricos de angiopoietina 2 (Ang-2), o que potencialmente poderia ser usado como biomarcador diagnóstico ou prognóstico nos pacientes afetados (Holleran *et al.*, 2015, 2017).

2.1.6.3 Condições associadas às angiodisplasias

As angiodisplasias estão associadas a várias condições clínicas, incluindo idade avançada, doença de von Willebrand, estenose aórtica, e insuficiência renal crônica (IRC). Alguns mecanismos fisiopatológicos comuns a essas condições clínicas podem contribuir para o desenvolvimento das angiodisplasias, como alterações hemodinâmicas, isquemia, hipóxia, disfunção hemostática e alterações vasculares.

A doença de von Willebrand é uma condição hereditária caracterizada por deficiência ou disfunção do fator de von Willebrand (vWF), uma proteína crucial na coagulação sanguínea. A ausência ou disfunção dessa proteína pode levar a distúrbios na adesão das plaquetas ao local de lesões vasculares e na estabilização do fator VIII no sangue, resultando em um risco aumentado de sangramento para os pacientes com essa deficiência (Warkentin *et al.*, 2003).

Estudos sugerem que a presença de angiodisplasias em pacientes com a doença de von Willebrand pode ser uma resposta compensatória do organismo para tentar corrigir a disfunção hemostática subjacente. Além disso, a regulação da angiogênese pelo fator de vWF também foi investigada. A inibição da sua expressão em células endoteliais *in vitro* resultou em aumento da angiogênese e da proliferação e migração dependentes do fator de crescimento endotelial vascular, o que poderia favorecer a formação das angiodisplasias (Sami; Al-Araji; Rangunath, 2014).

A síndrome de Heyde consiste na associação de estenose aórtica com episódios de sangramento gastrointestinal causados por angiodisplasias. A estenose aórtica causa um aumento do estresse de cisalhamento nos multímeros de fator de vWF de alto peso molecular devido à maior velocidade com que o sangue passa pela válvula aórtica estenosada. Esse estresse de cisalhamento leva à elongação dos multímeros de vWF, tornando-os mais suscetíveis à clivagem proteolítica. A perda desses multímeros de alto peso molecular na

síndrome de Heyde resulta em uma maior atividade do fator de crescimento endotelial vascular, o que leva a uma proliferação vascular aumentada. Esses novos vasos sanguíneos são frágeis e mais propensos a sangramentos gastrointestinais (Jamil *et al.*, 2022).

A razão para o aumento da prevalência de angiodisplasias em pacientes com doença renal terminal ainda não é totalmente compreendida. Uma possível explicação é que essas lesões não sejam necessariamente mais frequentes nesses pacientes, mas sim identificadas com maior regularidade. Isso ocorre devido ao aumento do risco de sangramento causado pela disfunção plaquetária induzida pela uremia, o que, por sua vez, leva a um maior número de procedimentos endoscópicos realizados para investigar sangramentos gastrointestinais (Chalasan; Cotsonis; Wilcox, 1996).

2.1.6.4 Epidemiologia

A exata prevalência das angiodisplasias permanece incerta, dado que elas podem permanecer assintomáticas durante anos. Essas malformações vasculares são mais frequentes em indivíduos com idade superior a 60 anos, corroborando um provável componente degenerativo na fisiopatogenia das lesões (Foutch; Rex; Lieberman, 1995). A correlação das angiodisplasias com o avanço da idade pode indicar um aumento global na ocorrência dessas lesões à medida que a população envelhece, especialmente em nações desenvolvidas.

Embora as angiodisplasias possam ser encontradas em qualquer parte do trato digestivo, investigações recentes evidenciaram que essas lesões são mais prevalentes no intestino delgado, principalmente no segmento proximal, seguido pelo cólon e estômago (Bollinger; Raines; Saitta, 2012; DeBenedet *et al.*, 2011). Estima-se que elas sejam detectadas incidentalmente em aproximadamente 1% a 5% dos pacientes submetidos a exames endoscópicos, mantendo-se assintomáticas ao longo de um período de acompanhamento de até 3 anos (Dodda; Trotman, 1997; Foutch; Rex; Lieberman, 1995). Em cerca de 60% dos casos, as lesões são identificadas em múltiplos segmentos do trato digestivo (Chetcuti Zammit *et al.*, 2018).

A maioria dos pacientes portadores de angiodisplasias vivenciam ao menos um episódio de sangramento visível (hematêmese ou melena), com ou sem instabilidade hemodinâmica. Além disso, essas anomalias vasculares podem desencadear episódios recorrentes de sangramento, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e requerendo tratamentos repetidos e dispendiosos.

2.1.6.5 Diagnóstico

O diagnóstico das angiodisplasias no trato gastrointestinal é dificultado pela natureza intermitente do sangramento dessas malformações e por seu tamanho diminuto, que pode subestimar o potencial de sangramento das lesões quando inativas. Dado que as angiodisplasias podem se manifestar simultaneamente em múltiplas partes do trato gastrointestinal, muitas vezes uma combinação de diferentes técnicas endoscópicas é necessária para uma avaliação abrangente. Nesse contexto, a abordagem diagnóstica é individualizada com base na apresentação clínica do paciente, localização suspeita da lesão e disponibilidade de recursos diagnósticos.

Atualmente, as opções endoscópicas disponíveis para a investigação das angiodisplasias incluem a endoscopia digestiva alta, colonoscopia, cápsula endoscópica e enteroscopia profunda assistida por dispositivo (duplo balão, mono-balão ou enteroscopia espiral). Os exames endoscópicos permitem a realização de biópsias para posterior análise histológica e a realização de intervenções terapêuticas, como coagulação com plasma de argônio, eletrocoagulação, ligadura elástica e cliques hemostáticos (García-Compeán et al., 2019). A principal vantagem da enteroscopia profunda assistida por dispositivo é a possibilidade de abranger a totalidade do intestino delgado, visto que esse segmento do trato gastrointestinal é habitualmente inacessível à endoscopia digestiva alta e à colonoscopia.

Ao exame endoscópico, as angiodisplasias se apresentam como lesões avermelhadas, planas ou levemente elevadas, com dimensões entre 2 a 10 mm. Em alguns casos, elas podem apresentar um padrão semelhante a uma "teia de aranha", com vasos sanguíneos irradiando para fora de um ponto central. Não é necessário biopsiar as lesões para confirmar o diagnóstico, mas a análise histológica revela a presença de vasos dilatados na mucosa e submucosa, revestidos apenas por endotélio ou com uma quantidade reduzida de músculo liso (Beg; Rangunath, 2017).

Em alguns casos, estudos radiológicos, como a angiografia por tomografia computadorizada ou a angiografia por ressonância magnética, podem ser utilizados para avaliar a vascularização do trato gastrointestinal e identificar possíveis lesões vasculares (Beg; Rangunath, 2017; Junquera *et al.*, 2000). Quando há recorrência de sangramento gastrointestinal ou persistência de anemia ferropriva sem identificação da fonte por métodos menos invasivos, a angiografia pode ser empregada para estabelecer o diagnóstico e viabilizar a terapia por meio de embolização ou infusão de vasopressina.

2.1.6.6 Manejo terapêutico

O manejo terapêutico das angiodisplasias gastrointestinais está fortemente vinculado ao contexto clínico em que foram identificadas. Geralmente, quando os pacientes não apresentam sintomas, adota-se uma abordagem conservadora com foco na correção da anemia. Para aqueles que requerem transfusões de sangue de forma contínua, a terapia endoscópica com coagulação por plasma de argônio é atualmente considerada o tratamento preferencial, recorrendo-se a terapias farmacológicas quando as lesões não forem acessíveis por endoscopia (Beg; Ragunath, 2017).

Em casos de perda sanguínea evidente ou grave, a endoscopia é a abordagem inicial, oferecendo uma variedade abrangente de procedimentos terapêuticos. O tratamento preferencial varia conforme a localização e modo de acesso à lesão, a experiência do endoscopista e a disponibilidade de equipamento. Quando a hemostasia não pode ser alcançada através da endoscopia, abordagens radiológicas ou cirúrgicas podem ser consideradas (Sami; Al-Araji; Ragunath, 2014).

2.1.6.6.1 Tratamento endoscópico

Atualmente, a coagulação por plasma de argônio é uma das opções mais comuns para o tratamento das angiodisplasias, especialmente no cólon direito. Esta técnica utiliza uma corrente elétrica de alta frequência aplicada através de argônio ionizado para destruir o tecido superficialmente. Essa técnica é preferida principalmente para lesões superficiais de grandes dimensões devido à facilidade de uso, ao baixo custo e à profundidade limitada da coagulação (Vargo, 2004). No entanto, seu uso requer cautela em áreas de mucosa fina, como o intestino delgado e o ceco, devido ao risco de complicações como pneumatose intestinal.

A coagulação das lesões com fórceps de biópsia a quente (eletrocoagulação monopolar) foi uma das primeiras técnicas endoscópicas usadas para tratar as angiodisplasias, mas atualmente não é recomendada devido ao alto risco de complicações graves, incluindo perfuração em aproximadamente 3% dos casos, e altas taxas de ressangramento (Howard; Buchanan; Hunt, 1982; Naveau *et al.*, 1990; Richter *et al.*, 1989). Uma alternativa mais segura foi alcançada no final da década de 1980 através do uso de cateteres de contato, como o *HeatProbe* e o *GoldProbe*. O *HeatProbe* é um instrumento monopolar que usa uma bobina aquecida por corrente elétrica para transferir calor diretamente ao tecido, enquanto o *GoldProbe* é bipolar e usa uma corrente para gerar calor entre dois eletrodos na ponta do

probe (Laine, 1990). Os estudos realizados até o momento não demonstraram uma superioridade clara de um dispositivo sobre o outro.

Métodos que promovam a hemostasia mecânica, como os cliques endoscópicos, foram propostos como uma alternativa para o manejo de lesões localizadas. Os cliques endoscópicos podem ser aplicados em casos de sangramento persistente após intervenções de cauterização com o objetivo de evitar a necessidade de cauterização adicional e de prevenir a progressão das lesões tratadas (Moparty; Raju, 2005; Pishvaian; Lewis, 2006). Esse método oferece a vantagem de minimizar o risco de danos aos tecidos adjacentes, o que é particularmente importante para pacientes em uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, ou para aqueles com distúrbios da hemostasia. No entanto, até agora, essa técnica foi documentada apenas em relatos de casos, e sua eficácia ainda não foi confirmada por pesquisas mais amplas.

A ligadura elástica endoscópica é outro método mecânico proposto para o tratamento de angiodisplasias do estômago e do intestino delgado (Junquera *et al.*, 2003; Weilert; Smith, 1998). A ligadura elástica é amplamente utilizada no contexto de varizes esofágicas com sangramento agudo e, portanto, é um procedimento familiar para a maioria dos endoscopistas. Em uma meta-análise recente, essa técnica demonstrou excelentes resultados clínicos no tratamento da ectasia vascular antral gástrica, com eventos adversos mínimos (Mohan *et al.*, 2021).

A angiografia é reservada a pacientes com hemorragia gastrointestinal ativa não responsiva à terapia endoscópica, ou para aqueles nas quais a realização da endoscopia não é apropriada. Esse procedimento possibilita a localização precisa do local do sangramento e a realização de intervenções como embolização ou infusão de vasopressina para conter o sangramento (Darcy, 2003). A embolização transcater superseletiva é a abordagem angiográfica de escolha para o tratamento de angiodisplasia com sangramento ativo, empregando agentes como esponjas de gelatina absorvíveis ou *microcoils*, com uma taxa de sucesso de 80-90% dos casos e uma baixa incidência de ressangramento (Funaki, 2002; Kuo *et al.*, 2003). As complicações mais comuns são hematomas, dissecação arterial, trombose e isquemia intestinal (Mirsadraee *et al.*, 2011).

A ressecção cirúrgica é uma opção a ser considerada para pacientes que apresentam sangramento recorrente proveniente de lesões precisamente identificadas, que necessitam de grandes volumes de transfusão sanguínea, ou que estão em risco de hemorragia letal e não

tenham obtido resposta satisfatória com as terapias endoscópicas ou angiográficas (Beg; Rangunath, 2017). A realização de enteroscopia e angiografia pré-operatória ou intraoperatória pode ser valiosa para a localização precisa das lesões responsáveis pelo quadro clínico (Douard *et al.*, 2000).

2.1.6.6.2 Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico geralmente é reservado para pacientes que não responderam às intervenções endoscópicas. As opções de terapia farmacológica propostas incluem o uso de estrogênio e progesterona, agentes antiangiogênicos (como a talidomida e o bevacizumabe) e os análogos da somatostatina.

O tratamento hormonal baseado no uso de estrogênio, associado ou não à progesterona, começou a ser utilizado na década de 80. Acredita-se que esses hormônios possam ter efeitos benéficos na estabilização dos vasos sanguíneos e na regulação da coagulação, contribuindo assim para o controle do sangramento associado às angiодисplasias. Estudos iniciais relataram um efeito favorável na recorrência de sangramento (Cutsem; Rutgeerts; Vantrappen, 1990; Junquera *et al.*, 1995; Lewis *et al.*, 1992). No entanto, esses estudos eram retrospectivos e com poucos pacientes. Um estudo de maior qualidade, multicêntrico, prospectivo e comparativo com placebo, não mostrou benefício da terapia hormonal (Junquera *et al.*, 2001). Esse estudo foi fundamental para abandonar o uso desses medicamentos para o tratamento de angiодисplasias gastrointestinais.

A talidomida é um inibidor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) cuja eficácia foi confirmada em dois estudos clínicos randomizados que demonstraram a redução do sangramento em pacientes com angiодисplasias gastrointestinais recorrentes ou resistentes aos tratamentos convencionais (Chen *et al.*, 2023; Fernández Salazar *et al.*, 2009). É importante ressaltar que o uso da talidomida está associado a efeitos adversos significativos, tais como tontura, edema periférico, erupção cutânea, trombose venosa, teratogenicidade, neuropatia periférica, toxicidade hepática e insuficiência hepática aguda (Ghobrial; Rajkumar, 2003; Hamadani; Benson; Copelan, 2007; van Heeckeren *et al.*, 2007).

O uso do bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que atua contra o VEGF, foi reportado em relatos e pequenas séries de casos para o tratamento de sangramentos persistentes provenientes de angiодисplasias no intestino delgado, com resultados positivos em algumas situações (Kochanowski *et al.*, 2015; Naveau *et al.*, 1990; Song *et al.*, 2021; Virk *et al.*, 2022).

Os análogos da somatostatina, como o octreotide e o lanreotide, atuam através da inibição da angiogênese, redução do fluxo sanguíneo esplâncnico e aumento da agregação plaquetária, o que pode ajudar a controlar o sangramento associado às angiodisplasias. Uma meta-análise prévia indicou que esses agentes reduziram a necessidade de transfusões de hemácias e aumentaram as concentrações de hemoglobina após uma mediana de 12 meses de tratamento (Goltstein *et al.*, 2021). O estudo enfatizou a importância de considerar a localização das angiodisplasias, pois as lesões no intestino delgado obtiveram uma resposta mais favorável ao tratamento. Além disso, a pesquisa indicou que o octreotide foi mais eficaz que o lanreotide na obtenção da resposta ao tratamento, independentemente da dose utilizada.

No entanto, devido ao tamanho amostral relativamente pequeno, estes resultados podem ter sido insuficientes. Apenas um dos estudos incluídos na meta-análise possuía um grupo de controle e, embora tenha sido observada uma melhor resposta ao octreotide em comparação com o lanreotide, o estudo não foi primariamente desenhado para comparar as terapias com análogos da somatostatina entre si. Ademais, uma análise sequencial experimental não foi executada para testar se um número suficiente de estudos foram realizados para tirar uma conclusão confiável sobre o uso desses agentes no manejo dos pacientes com angiodisplasias gastrointestinais.

Mais recentemente, foram publicados novos estudos que podem reforçar o poder dos resultados agrupados, incluindo os dados do *OCEAN trial (Octreotide for the treatment of transfusion-dependent anemia due to angiodysplasias)*, o primeiro estudo clínico randomizado a analisar o uso do octreotide para o manejo de pacientes com angiodisplasias gastrointestinais. No estudo, 62 pacientes com angiodisplasia foram designados para receber 40 mg de octreotide de ação prolongada (n = 31) ou o tratamento padrão, incluindo terapia endoscópica (n = 31). O número total de transfusões foi menor no grupo com octreotide (11,0; IC = 95%: 5,5–16,5) em comparação com o grupo do tratamento padrão (21,2; IC = 95%: 15,7–26,7). O octreotide reduziu o número médio de unidades de transfusão em 10,2 (IC = 95%: 2,4–18,1; p = 0,012). Os eventos adversos associados ao uso do octreotide foram em sua maioria leves e autolimitados, com poucos casos levando à interrupção do tratamento. Alguns dos eventos adversos relatados incluíram dor abdominal, diarreia, dor no local da administração do fármaco e intolerância à glicose.

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, elaborada conforme as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Review Meta-Analyses (PRISMA)* (Page et al., 2021).

2.1.7.2 Local e período de realização

A pesquisa será conduzida junto ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo (RS), no período de agosto de 2024 a julho de 2025.

2.1.7.3 População e amostragem

Por intermédio das bases de dados MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials, serão identificados os estudos relevantes à presente revisão sistemática publicados até agosto de 2024. A seguinte estratégia de busca será empregada: ('angiodyplasia' OR 'arteriovenous malformation' OR 'angioectasia' OR 'telangiectasia' OR 'vascular ectasia' OR 'vascular lesion' OR 'vascular abnormalities' OR 'vascular malformations') AND ('somatostatin' OR 'octreotide' OR 'lanreotide' OR 'pasireotide'). Os resultados das buscas nas bases de dados serão exportados para o gerenciador de referências Zotero 6.0 para a remoção de duplicatas. Além disso, as listas de referências de todos os artigos incluídos serão revisadas manualmente.

A análise será restrita aos estudos que preencham os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos originais, do tipo ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais, sejam eles retrospectivos ou prospectivos; (2) em inglês, português ou espanhol; (3) inclusão de pacientes com sangramentos decorrentes de angiodisplasias do trato gastrointestinal tratados com análogos da somatostatina; e (4) análise de quaisquer dos seguintes desfechos de interesse – variação no número de transfusões de concentrado de hemácias ou variação dos níveis de hemoglobina comparativamente ao período anterior ao tratamento ou incidência de eventos adversos atribuídos ao uso de análogos da somatostatina.

Os critérios de exclusão serão: (1) estudos com pacientes pediátricos; (2) estudos sobre sangramento relacionado a dispositivo de assistência ventricular esquerdo (LVAD); (3) estudos que não detalharam informações do paciente; e (4) estudos com menos de 10 participantes.

2.1.7.4 Variáveis, instrumentos e coleta de dados

A seleção dos artigos será realizada de forma independente por dois revisores. Inicialmente, títulos e resumos de todos os resultados serão avaliados; depois, o texto

completo dos estudos selecionados será obtido e avaliado quanto à elegibilidade. Em casos de discordância, um terceiro revisor será consultado. Nesse processo, para fins de gerenciamento bibliográfico, os documentos incluídos serão salvos no software Zotero 6.0.

A extração de dados dos estudos incluídos será realizada de forma independente por dois revisores utilizando tabelas padronizadas de extração de dados no Google Sheets. Os dados serão inicialmente coletados de maneira inclusiva e os dados relevantes serão posteriormente sintetizados, gerando novas tabelas para melhor compreensão. Os seguintes dados serão extraídos de cada estudo: país de origem do estudo, número de pacientes inscritos, média de idade dos pacientes, tipo, local e período de realização do estudo, número de centros, características da intervenção (dose, frequência e duração do tratamento), tempo de acompanhamento, recorrência de sangramento, número de transfusões de concentrado de hemácias (antes e durante o tratamento), concentrações de hemoglobina (antes e durante o tratamento) e incidência de eventos adversos.

2.1.7.5 Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

A avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados será realizada com a ferramenta da Cochrane, na qual os estudos são classificados com alto, baixo ou incerto risco de viés a partir da análise de cinco domínios: seleção, desempenho, detecção, perda de pacientes e relato. Por sua vez, os ensaios clínicos observacionais serão avaliados por meio dos critérios da escala Newcastle-Ottawa (NOS). Os parâmetros da NOS consideram três domínios: seleção, exposição e comparabilidade; a pontuação resultante varia de 0 a 9, de modo que valores acima de 7 assinalam boa qualidade metodológica.

As análises estatísticas serão realizadas com o software Review Manager 5.4. O teste Q de Cochran e estatística I^2 serão utilizados para avaliar heterogeneidade. Os desfechos serão considerados de baixa heterogeneidade se $p > 0,10$ e $I^2 < 25\%$. Um modelo de efeitos fixos será usado para desfechos com $I^2 < 25\%$ (baixa heterogeneidade). Nos desfechos com alta heterogeneidade, estimativas agrupadas serão computadas com o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. Os resultados serão apresentados como odds ratio (OR), diferença média (MD) ou taxas agrupadas (%), com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Valores de $p < 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos. Forest plots serão gerados para a representação visual dos resultados. Por fim, uma análise sequencial experimental será realizada por meio do software Trial Sequential Analysis (TSA) Versão Beta 0.9.5.10, com o

objetivo de avaliar o risco de erro aleatório e quantificar a confiabilidade dos resultados na meta-análise.

2.1.7.6 Aspectos éticos

O presente estudo encontra-se adequado à Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde e não será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da UFFS por se tratar de uma revisão sistemática de literatura.

2.1.8 Recursos

Os recursos necessários para a elaboração do estudo serão integralmente custeados pela equipe de pesquisa.

Item	Quantidade	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)
HD externo	1	250,00	250,00
Pacote de 300 folhas A4	1	20,00	20,00
Caneta	5	2,00	10,00
Total orçado			280,00

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

2.1.9 Cronograma

As atividades previstas no cronograma serão realizadas no período de agosto de 2024 a julho de 2025.

Atividade/período	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisão de literatura	X	X	X	X	X							
Coleta de dados		X	X	X	X	X	X					
Processamento e análise de dados							X	X	X			
Redação e divulgação dos resultados									X	X	X	X

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

2.1.10 Referências

- BEG, S.; RAGUNATH, K. Review on gastrointestinal angiodysplasia throughout the gastrointestinal tract. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, Netherlands, v. 31, n. 1, p. 119–125, 2017.
- BOLLINGER, E.; RAINES, D.; SAITTA, P. Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 18, n. 43, p. 6235–6239, 2012.
- CHALASANI, N.; COTSONIS, G.; WILCOX, C. M. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. **The American Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 91, n. 11, p. 2329-2332, 1996.
- CHEN, Huimin *et al.* Thalidomide for Recurrent Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasia. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 389, n. 18, p. 1649–1659, 2023.
- CHETCUTI ZAMMIT, S. *et al.* Overview of small bowel angioectasias: clinical presentation and treatment options. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 125–139, 2018.
- CUTSEM, E. van; RUTGEERTS, P.; VANTRAPPEN, G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. **The Lancet**, [s. l.], v. 335, n. 8695, p. 953–955, 1990.
- DARCY, M. Treatment of lower gastrointestinal bleeding: vasopressin infusion versus embolization. **Journal of vascular and interventional radiology: JVIR**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 535–543, 2003.
- DEBENEDET, A. T. *et al.* Do clinical characteristics predict the presence of small bowel angioectasias on capsule endoscopy?. **Digestive Diseases and Sciences**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 1776–1781, 2011.
- DODDA, G.; TROTMAN, B. W. Gastrointestinal angiodysplasia. **Journal of the Association for Academic Minority Physicians: The Official Publication of the Association for Academic Minority Physicians**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 16–19, 1997.
- DOUARD, R. *et al.* Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. **The American Journal of Surgery**, [s. l.], v. 180, n. 3, p. 181–184, 2000.
- FERNÁNDEZ SALAZAR, L. I. *et al.* Efficacy of thalidomide in digestive bleeding caused by angiodysplasias. **Revista Espanola de Enfermedades Digestivas**, [s. l.], v. 101, n. 5, p. 370–371, 2009.
- FOUTCH, P. G. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. **The American Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 88, n. 6, p. 807–818, 1993.
- FOUTCH, P. G. Colonic angiodysplasia. **The Gastroenterologist**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 148–156, 1997.
- FOUTCH, P. G.; REX, D. K.; LIEBERMAN, D. A. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. **The American Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 90, n. 4, p. 564–567, 1995.
- FUNAKI, B. Endovascular intervention for the treatment of acute arterial gastrointestinal hemorrhage. **Gastroenterology Clinics of North America**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 701–713, 2002.
- GARCÍA-COMPEÁN, D. *et al.* Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. **World Journal of Gastroenterology**, United States, v. 25, n. 21, p. 2549–2564, 2019.
- GHOBRIAL, I. M.; RAJKUMAR, S. V. Management of thalidomide toxicity. **The Journal of Supportive Oncology**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 194–205, 2003.

- GOLTSTEIN, L. C. M. J. *et al.* Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. **The lancet. Gastroenterology & hepatology**, Netherlands, v. 6, n. 11, p. 922–932, 2021.
- GOLTSTEIN, L. C. M. J. *et al.* Standard of care versus Octreotide in Angiodysplasia-related bleeding (the OCEAN study): A Multicenter Randomized Controlled trial. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 166, n. 4, p. 690-703, 2024.
- HAMADANI, M.; BENSON, D. M.; COPELAN, E. A. Thalidomide-induced fulminant hepatic failure. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 82, n. 5, p. 638, 2007.
- HOLLERAN, G. *et al.* Assessment of serum angiogenic factors as a diagnostic aid for small bowel angiodysplasia in patients with obscure gastrointestinal bleeding and anaemia. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 127–132, 2017.
- HOLLERAN, G. *et al.* Expression of Angiogenic Factors in Patients With Sporadic Small Bowel Angiodysplasia. **Journal of Clinical Gastroenterology**, [s. l.], v. 49, n. 10, p. 831–836, 2015.
- HOWARD, O. M.; BUCHANAN, J. D.; HUNT, R. H. Angiodysplasia of the colon. Experience of 26 cases. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 2, n. 8288, p. 16–19, 1982.
- JACKSON, C. S.; STRONG, R. Gastrointestinal Angiodysplasia: Diagnosis and Management. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 51–62, 2017.
- JAMIL, D. *et al.* Multimodal Treatment and Diagnostic Modalities in the Setting of Heyde's Syndrome: A Systematic Review. **Cureus**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. e28080, 2022.
- JUNQUERA, F. *et al.* A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 121, n. 5, p. 1073–1079, 2001.
- JUNQUERA, F. *et al.* Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 119, n. 2, p. 293–299, 2000.
- JUNQUERA, F. *et al.* Estrogen and progestagen treatment in digestive hemorrhage caused by vascular malformations. **Gastroenterologia Y Hepatologia**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 61–65, 1995.
- JUNQUERA, F. *et al.* Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. **The American Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 94, n. 4, p. 1070–1076, 1999.
- JUNQUERA, F. *et al.* Usefulness of endoscopic band ligation for bleeding small bowel vascular lesions. **Gastrointestinal Endoscopy**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 274–279, 2003.
- KOCHANOWSKI, J. *et al.* Successful therapy with bevacizumab in a case of hereditary hemorrhagic telangiectasia. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 680–681, 2015.
- KUO, W. T. *et al.* Superselective microcoil embolization for the treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. **Journal of vascular and interventional radiology: JVIR**, [s. l.], v. 14, n. 12, p. 1503–1509, 2003.
- LAINE, L. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. Bipolar/multipolar electrocoagulation. **Gastrointestinal Endoscopy**, [s. l.], v. 36, n. 5 Suppl, p. S38-41, 1990.
- LEWIS, B. S. *et al.* Does Hormonal Therapy Have Any Benefit for Bleeding Angiodysplasia?. **Journal of Clinical Gastroenterology**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 99, 1992.
- LEWIS, B. S. Medical and hormonal therapy in occult gastrointestinal bleeding. **Seminars in gastrointestinal disease**, United States, v. 10, n. 2, p. 71–77, 1999.
- MIRSADRAEE, S. *et al.* Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: a systematic review. **Clinical Radiology**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 500–509, 2011.
- MOHAN, B. P. *et al.* Endoscopic band ligation in the treatment of gastric antral vascular ectasia: a systematic review and meta-analysis. **Gastrointestinal Endoscopy**, [s. l.], v. 94, n.

6, p. 1021-1029.e10, 2021.

NAVEAU, S. *et al.* Long-term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium YAG laser photocoagulation. **Digestive Diseases and Sciences**, [s. l.], v. 35, n. 7, p. 821–826, 1990.

NEU, B. *et al.* Risk factors for bleeding from gastrointestinal angiodysplasia: a case-control study in patients with bleeding and non-bleeding angiodysplasia. **Zeitschrift Fur Gastroenterologie**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 234–240, 2020.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 372, p. n71, 2021.

PAVEY, D. A.; CRAIG, P. I. Endoscopic therapy for upper-GI vascular ectasias. **Gastrointestinal Endoscopy**, [s. l.], v. 59, n. 2, p. 233–238, 2004.

RICHTER, J. M. *et al.* Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. **Digestive Diseases and Sciences**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 1542–1546, 1989.

SAKAI, E. *et al.* Diagnosis and therapeutic strategies for small bowel vascular lesions. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 25, n. 22, p. 2720–2733, 2019.

SAMI, S. S.; AL-ARAJI, S. A.; RAGUNATH, K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, England, v. 39, n. 1, p. 15–34, 2014.

SARGEANT, I. R. *et al.* Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results. **Gut**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 470–475, 1993.

SONG, A. B. *et al.* Systemic bevacizumab for refractory bleeding and transfusion-dependent anemia in Heyde syndrome. **Blood Advances**, [s. l.], v. 5, n. 19, p. 3850–3854, 2021.

SZILAGYI, A.; GHALI, M. P. Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. **Canadian Journal of Gastroenterology**, Canada, v. 20, n. 3, p. 171–178, 2006.

VAN HEECKEREN, W. J. *et al.* Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis. **Current Opinion in Hematology**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 468–480, 2007.

VARGO, J. J. Clinical applications of the argon plasma coagulator. **Gastrointestinal Endoscopy**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 81–88, 2004.

VIRK, Z. M. *et al.* Systemic bevacizumab as salvage therapy for persistent severe bleeding and anemia in heyde syndrome following aortic valve replacement. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 255–259, 2022.

WARKENTIN, T. E. *et al.* Gastrointestinal Bleeding, Angiodysplasia, Cardiovascular Disease, and Acquired von Willebrand Syndrome. **Transfusion Medicine Reviews**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 272–286, 2003.

WEILERT, F.; SMITH, A. C. Endoscopic band ligation of gastric angiodysplasia. **The New Zealand Medical Journal**, [s. l.], v. 111, n. 1072, p. 320, 1998.

WHITE, C. M.; POXON, V.; ALEXANDER-WILLIAMS, J. A study of motility of normal human gastroduodenal region. **Digestive Diseases and Sciences**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 609–617, 1981.

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

Conforme proposto no componente curricular Trabalho de Curso I, o projeto de pesquisa “Eficácia e segurança dos análogos da somatostatina para o manejo dos pacientes com angiodisplasias: revisão sistemática” foi desenvolvido ao longo do segundo semestre letivo de 2024. O objetivo principal do estudo foi avaliar o impacto do uso de análogos da somatostatina em pacientes com angiodisplasias do trato gastrointestinal, com ênfase na incidência de ressangramentos, na necessidade de transfusões de concentrado de hemácias e nas variações dos níveis de hemoglobina. Além disso, foi investigada a ocorrência de efeitos adversos associados a essa terapia.

A escolha do tema foi motivada pelos desafios associados ao manejo das angiodisplasias gastrointestinais, uma condição recorrente e de controle complexo, especialmente em pacientes com comorbidades. Esses pacientes não apenas apresentam um risco aumentado de desenvolver angiodisplasias, mas também enfrentam episódios frequentes de sangramento, resultando em múltiplas hospitalizações, procedimentos endoscópicos repetidos, maior consumo de recursos de saúde, elevação dos custos e impacto significativo na qualidade de vida. Nesse contexto, a busca por uma alternativa farmacológica eficaz torna-se crucial.

Estudos recentes indicam que os análogos da somatostatina podem reduzir de forma significativa a necessidade de transfusões de concentrado de hemácias, com a maioria dos pacientes apresentando uma resposta clínica positiva ao tratamento. A escolha de uma revisão sistemática com meta-análise como metodologia foi fundamentada na capacidade dessa abordagem de sintetizar os resultados de diversos estudos de maneira quantitativa. Ao integrar dados de múltiplas pesquisas, a meta-análise aumenta o poder estatístico, proporcionando conclusões mais robustas e confiáveis para embasar decisões clínicas.

A fim de assegurar o rigor metodológico e científico, a revisão sistemática foi conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA). O estudo foi registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO em 02/09/2024, sob o número de identificação CRD42024582487.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials, utilizando termos MeSH e operadores booleanos para garantir uma busca abrangente. A estratégia de busca incluía os seguintes termos: (“angiodysplasia” OR “arteriovenous malformation” OR “angioectasia” OR “telangiectasia” OR “vascular ectasia” OR “vascular lesion” OR “vascular abnormalities” OR “vascular malformations”)

AND (“somatostatin” OR “octreotide” OR “lanreotide” OR “pasireotide”). Todos os resultados da busca foram exportados para o gerenciador de referências Zotero versão 7.0.3 e as duplicatas foram removidas automaticamente. Os critérios de inclusão e exclusão do projeto de pesquisa foram revisados para aumentar a precisão na seleção dos artigos.

Foram incluídos estudos que:

1. Fossem artigos originais, do tipo ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais;
2. Incluísssem pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com sangramentos decorrentes de angiodisplasias do trato gastrointestinal tratados com análogos da somatostatina;
3. Relatassem qualquer um dos desfechos de interesse: taxa de sangramento antes e depois da terapia farmacológica, necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, diferença média nos níveis de hemoglobina, ou incidência de efeitos adversos;
4. Fossem publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos:

1. Relatos de casos, séries de casos, cartas ao editor, comentários ou editoriais;
2. Estudos sobre sangramento relacionado a dispositivo de assistência ventricular esquerdo (LVAD);
3. Estudos com início simultâneo dos análogos da somatostatina com outra terapia que afetasse os episódios de sangramento;
4. Estudos que não detalhassem informações clínicas dos pacientes;
5. Estudos com menos de 10 participantes.

A seleção dos estudos foi conduzida de forma independente por dois revisores (VWS e LWS), que analisaram títulos e resumos, além de avaliar a elegibilidade dos artigos completos com base nos critérios pré-definidos. Discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (GMW). Adicionalmente, utilizou-se a técnica de "backward snowballing", revisando as citações dos estudos incluídos com o intuito de expandir a busca por literatura adicional que pudesse ter sido omitida na pesquisa inicial nas bases de dados. Ao final do processo, um total de 14 estudos foram incluídos na meta-análise.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos de forma independente pelos revisores, utilizando tabelas padronizadas para garantir a consistência. Inicialmente, a coleta

de dados foi realizada de maneira ampla, seguida pela síntese das informações e elaboração de novas tabelas que facilitaram a compreensão das características dos estudos incluídos. A avaliação dos ensaios clínicos observacionais foi realizada utilizando a escala Newcastle-Ottawa (NOS). Para os ensaios clínicos randomizados, foi aplicada a ferramenta RoB 2.0 (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials). O viés de publicação foi avaliado através de funnel plots.

O desfecho primário analisado foi a taxa de ressangramento antes e depois da terapia farmacológica com análogos da somatostatina, os desfechos secundários incluíram a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias e a diferença média nos níveis de hemoglobina antes e depois do tratamento. Análises descritivas foram realizadas para avaliar o número de pacientes que apresentaram eventos adversos ou que interromperam o tratamento.

As análises estatísticas foram conduzidas com o software Review Manager 5.4 (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). Para avaliar a heterogeneidade, foram utilizados o teste Q de Cochran e a estatística I^2 , considerando desfechos de baixa heterogeneidade quando $p > 0,10$ e $I^2 < 25\%$. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado para desfechos com $I^2 < 25\%$, enquanto desfechos com alta heterogeneidade foram avaliados com o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. Odds ratios (OR) foram calculados para comparar a incidência de desfechos binários, e a diferença média (MD) para desfechos contínuos. Foram considerados intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e valores de $p < 0,05$ significativos. Forest plots foram gerados para a representação visual dos resultados. Por fim, uma análise sequencial dos estudos clínicos foi realizada com o software Trial Sequential Analysis (TSA), a fim de determinar o tamanho necessário de informação (NIS).

Ao final da análise dos dados, a redação do artigo científico foi direcionada para publicação na revista *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* (<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/13652036/homepage/forauthors.html>), escolhida por seu foco em terapias relacionadas à gastroenterologia, tema central do estudo desenvolvido.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Eficácia e segurança dos análogos da somatostatina no tratamento de sangramento gastrointestinal por angiodisplasias: uma revisão sistemática e meta-análise

Valentine Wolkmer Spagnol¹, Fernando Fornari¹, Jossimara Polettini¹

¹Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo, RS, Brasil

Resumo

Introdução: As angiodisplasias são a malformação vascular mais comum do trato gastrointestinal, frequentemente resultando em episódios recorrentes de sangramento. Os análogos da somatostatina foram propostos como alternativa terapêutica para lesões refratárias à ablação endoscópica, mas sua eficácia e segurança permanecem controversas.

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança dos análogos da somatostatina no manejo de sangramentos relacionados às angiodisplasias por meio de revisão sistemática e meta-análise com análise sequencial. **Métodos:** Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Central até agosto de 2024. Os desfechos analisados incluíram taxa de ressangramento, necessidade de transfusões, níveis médios de hemoglobina e eventos adversos. Modelos de efeitos fixos e aleatórios foram aplicados conforme a heterogeneidade, e uma análise sequencial de ensaios (TSA) foi realizada. **Resultados:** Foram incluídos 14 estudos, abrangendo 420 pacientes (dois ensaios clínicos randomizados e 12 estudos observacionais). O uso de análogos da somatostatina foi associado à uma redução significativa de ressangramentos (odds ratio [OR]: 0,04; IC 95%: 0,01–0,14; I²=68%), menor necessidade de transfusões (OR: 0,03; IC 95%: 0,02–0,07; I²=0%) e aumento nos níveis médios de hemoglobina (diferença média [MD]: 2,79g/dL; IC 95%: 1,91–3,68; I²=93%). Os eventos adversos mais comuns foram diarreia autolimitada e reações locais no sítio de administração. A TSA confirmou tamanho de amostra necessário para o desfecho de redução do número de transfusões. **Conclusões:** Os análogos da somatostatina mostraram-se eficazes na redução de ressangramentos e transfusões, com perfil de segurança favorável. Estudos futuros devem padronizar desfechos e avaliar efeitos a longo prazo para individualizar condutas clínicas.

Palavras-chave: Hemorragia Gastrointestinal; Trato Gastrointestinal; Angiodisplasia; Malformações Vasculares.

1. Introdução

As angiodisplasias gastrointestinais (AGIs) são malformações vasculares caracterizadas pela dilatação e tortuosidade de capilares arteriais e venosos localizados nas camadas mucosa e submucosa do trato gastrointestinal¹. Essas lesões constituem a malformação vascular mais frequente do trato digestório e são uma causa recorrente de sangramento do intestino delgado e cólon direito, especialmente na população idosa^{1,2}.

Embora a patogênese das AGIs não esteja totalmente elucidada, a teoria mais aceita atribui sua origem a alterações degenerativas nos capilares sanguíneos, potencializadas pelo envelhecimento e pela presença de condições de hipoxemia crônica. Essas condições são comuns em pacientes com doenças cardiovasculares, renais ou pulmonares. Quanto à distribuição anatômica, as lesões têm predileção pelo ceco e pelo cólon ascendente, frequentemente ocorrendo de forma múltipla³.

O tratamento de primeira linha para as AGIs é a coagulação endoscópica com plasma de argônio. No entanto, o índice de ressangramento pode chegar a 58% nos dois anos subsequentes à intervenção⁴, frequentemente resultando em anemia refratária e necessidade de transfusões sanguíneas recorrentes. Nesses casos, os análogos da somatostatina, como o octreotida e o lanreotida, foram propostos como uma alternativa terapêutica promissora, devido à sua capacidade de reduzir o fluxo sanguíneo esplâncnico, estimular a agregação plaquetária e exercer efeitos antiangiogênicos⁵.

Contudo, a eficácia e a segurança dos análogos da somatostatina no manejo das AGIs permanecem controversas. Embora uma meta-análise tenha sugerido que esses fármacos podem reduzir a necessidade de transfusões no caso de sangramentos refratários, os resultados foram limitados pelo pequeno tamanho amostral dos estudos incluídos⁶. Recentemente, o *OCEAN trial*, o primeiro ensaio clínico randomizado sobre o tema, apresentou novos dados que, quando integrados a outros estudos, podem fortalecer as evidências existentes⁷.

Diante dessas lacunas, o presente estudo visa avaliar a eficácia e a segurança dos análogos da somatostatina por meio de uma revisão sistemática e meta-análise atualizadas, incluindo uma análise sequencial experimental. Ao incorporar dados de estudos mais recentes e metodologicamente robustos, busca-se consolidar as evidências disponíveis, fornecendo subsídios para a formulação de protocolos clínicos precisos e seguros para o manejo dos pacientes com hemorragia por AGIs.

2. Métodos

2.1 Protocolo do estudo

Esta revisão sistemática e meta-análise foram realizadas de acordo com as diretrizes da Colaboração Cochrane e das recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)^{8,9}. A meta-análise foi registrada no Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de protocolo CRD42024582487.

2.2 Estratégia de busca

Realizou-se uma busca sistemática incluindo estudos publicados até agosto de 2024 nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials. A seguinte estratégia de busca foi empregada: ('angiodyplasia' OR 'arteriovenous malformation' OR 'angioectasia' OR 'telangiectasia' OR 'vascular ectasia' OR 'vascular lesion' OR 'vascular abnormalities' OR 'vascular malformations') AND ('somatostatin' OR 'octreotide' OR 'lanreotide' OR 'pasireotide'). Os resultados das buscas nas bases de dados foram exportados para o gerenciador de referências Zotero, versão 7.0.3.

Após a remoção das duplicatas, dois revisores (VWS e LWS) selecionaram títulos e resumos, e avaliaram independentemente o texto integral dos artigos triados com base em critérios pré-especificados. Eventuais discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (GMW). Complementarmente, foi empregada a técnica de *backward snowballing*, que consiste na revisão das referências dos estudos incluídos, com o objetivo de identificar literatura adicional que possa ter sido omitida na busca inicial realizada nas bases de dados.

2.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos os estudos que cumprissem todos os seguintes critérios: (1) artigos originais, do tipo ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais; (2) inclusão de pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com sangramentos decorrentes de angiodisplasias do trato gastrointestinal tratados com análogos da somatostatina; (3) relato de pelo menos um dos desfechos de interesse: taxa de sangramento antes e depois da terapia farmacológica, necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, diferença média nos níveis de hemoglobina, ou incidência de efeitos adversos; e (4) fossem publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos: (1) relatos de casos, séries de casos, cartas ao editor, comentários ou editoriais; (2) estudos sobre sangramento relacionado a dispositivo de assistência ventricular esquerdo (LVAD); (3) estudos com início simultâneo dos análogos da somatostatina com outra terapia que afetasse os episódios de sangramento; (4) estudos que não detalharam informações dos pacientes; e (5) estudos com menos de 10 participantes.

2.4 Extração de dados

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos de forma independente por dois revisores, utilizando tabelas padronizadas. Inicialmente, a coleta foi realizada de maneira ampla e inclusiva, permitindo o registro detalhado das informações. Posteriormente, os dados foram sintetizados e organizados em novas tabelas, com o objetivo de facilitar a análise e a compreensão dos resultados. Quando disponíveis, os seguintes dados foram extraídos de cada estudo: país de origem, tipo, local e período de realização do estudo, número de centros, número e gênero dos pacientes inscritos, média de idade dos participantes, características da intervenção (dose, frequência e duração do tratamento), tempo de acompanhamento, recorrência do sangramento, necessidade de transfusões sanguíneas, número total de concentrado de hemácias transfundidos (antes e durante o tratamento), níveis médios de hemoglobina (antes e durante o tratamento) e incidência de eventos adversos.

2.5 Avaliação da qualidade metodológica

Os estudos observacionais foram avaliados pelos critérios da escala Newcastle-Ottawa (NOS), que considera três domínios (seleção, exposição e comparabilidade) para atribuir uma pontuação de 0 a 9, de acordo com a qualidade metodológica dos estudos¹⁰. A qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada com a ferramenta RoB 2.0 (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials), que classifica os estudos em alto, baixo ou incerto risco de viés a partir da análise de cinco domínios (seleção, desempenho, detecção, perda de pacientes e relato)¹¹. O viés de publicação foi avaliado por meio de *funnel plots*.

2.6 Análise estatística

O desfecho primário foi a taxa de sangramento antes e depois da terapia farmacológica com análogos da somatostatina. A definição de ressangramento positivo variou entre os estudos, podendo incluir sangramento visível, necessidade de transfusão sanguínea ou reposição endovenosa de ferro devido a sangramento oculto persistente. Os desfechos secundários incluíram a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias e a diferença média nos níveis de hemoglobina antes e depois do tratamento. Uma análise descritiva foi utilizada para avaliar o número de pacientes que apresentaram eventos adversos e o número de pacientes que interromperam o tratamento.

As análises estatísticas foram realizadas com o software Review Manager, versão 5.4 (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). O teste Q de Cochran e a estatística I^2 foram utilizados para avaliar a heterogeneidade. Os desfechos foram considerados de baixa heterogeneidade quando $P > 0,10$ e $I^2 < 25\%$. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado para desfechos com $I^2 < 25\%$ (baixa heterogeneidade). Nos desfechos com alta heterogeneidade, as estimativas agrupadas foram calculadas com o

modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. Foram calculados odds ratios (OR) para comparar a incidência de desfechos binários e a diferença média (MD) para desfechos contínuos. Intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram adotados e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Para facilitar a visualização dos resultados, foram gerados *forest plots*.

Por fim, uma análise sequencial experimental com os ensaios clínicos randomizados foi realizada com o software Trial Sequential Analysis (TSA), versão beta 0.9.5.10. O objetivo foi confirmar a eficácia dos análogos da somatostatina na redução do número de transfusões por meio do cálculo do tamanho necessário de informação (RIS, *required information size*).

3. Resultados

3.1 Seleção dos estudos

A pesquisa inicial nas bases de dados forneceu 1.179 registros (Figura 1). Após a remoção de duplicatas, 996 títulos e resumos foram avaliados, com 58 artigos considerados elegíveis para revisão do texto integral. Destes, 44 artigos foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade, restando 14 estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise^{7,12-24}.

3.2 Características dos estudos incluídos

Os 14 estudos incluídos, publicados entre 1999 e 2024, envolveram um total de 420 pacientes. Desses, dois eram ensaios clínicos randomizados, sete coortes prospectivas e cinco coortes retrospectivas. O tamanho das amostras por estudo variou de 11 a 98 participantes. As intervenções avaliaram o uso de octreotida, lanreotida ou pasireotida no manejo das hemorragias gastrointestinais por angiodisplasias. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 14 meses, com um intervalo de 6 a 78 meses. As características individuais dos estudos são relatadas na Tabela 1.

3.3 Qualidade metodológica e risco de viés

A Figura 2A descreve a apreciação da qualidade dos 12 estudos observacionais, de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa. Os estudos foram classificados como de qualidade moderada a alta, com pontuações variando de 5 a 7. O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, conforme avaliado pela ferramenta RoB 2.0, está sintetizado na Figura 2B. Dos dois ensaios, um foi classificado como apresentando algumas preocupações quanto ao viés e o outro foi considerado de baixo risco de viés.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de triagem e seleção de estudos.

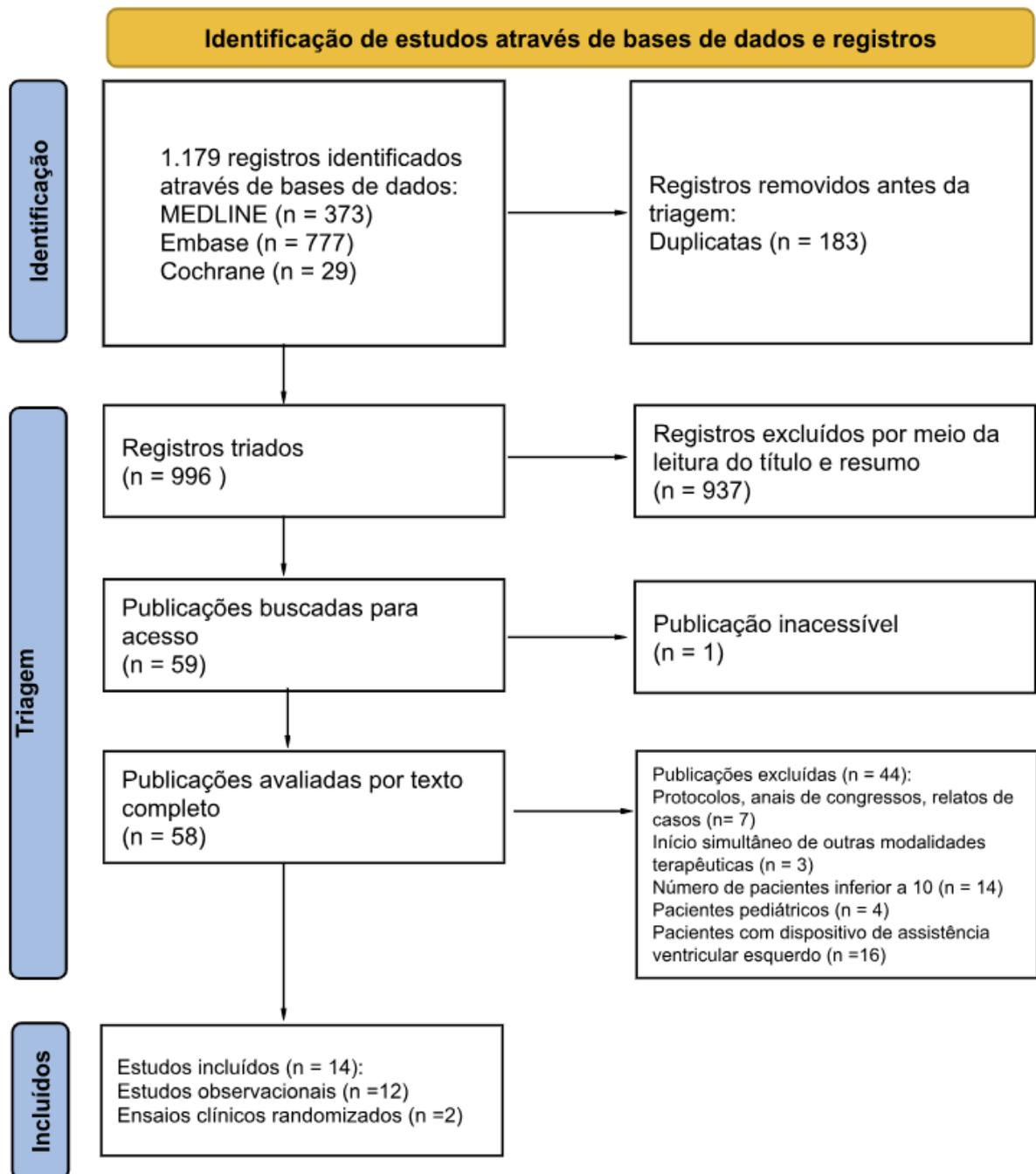


Tabela 1. Características basais dos estudos incluídos.

Autores, ano	País	Desenho do estudo	Tipo de tratamento farmacológico	Características dos pacientes	Seguimento (mediana)
Nardone <i>et al.</i> , 1999	Itália	Coorte prospectiva de centro único	Octreotide 0,1 mg três vezes ao dia (SC)	17 (12F/5M) pacientes com AGIs	36 meses (12 - 84)
Scaglione <i>et al.</i> , 2007	Itália	Coorte prospectiva de centro único	Octreotide-LAR 10 mg/mês (IM)	13 (6F/7M) pacientes com AGIs	36 meses (12 - 60)
Junquera <i>et al.</i> , 2007	Espanha	Coorte prospectiva de centro único	Octreotide 50 µg/dia (SC)	32 (9F/23M) pacientes com AGIs	12 meses (12 - 36)
Molina <i>et al.</i> , 2009	Espanha	Coorte prospectiva de centro único	Octreotide-LAR 20-30mg/mês (IM)	11 (6F/5M), 8 pacientes com AGIs e 3 com SGO	15 meses (5 - 48)
Bon <i>et al.</i> , 2012	França e Grécia	Coorte prospectiva multicêntrica (3)	Octreotide-LAR 20 mg/mês (IM) ou Lanreotide 90 mg em intervalos de 28 dias (IM)	15 (5F/10M) pacientes com AGIs	14 meses (10 - 36)
Salgueiro <i>et al.</i> , 2014	Portugal	Coorte retrospectiva de centro único	Octreotide-LAR 10 ou 20 mg/mês (IM)	16 (9F/7M) pacientes com AGIs	12 meses (7 - 24)
Nardone <i>et al.</i> , 2014	Itália	Coorte retrospectiva de centro único	Octreotide 0,1 mg por 28 dias (SC), depois Octreotide-LAR 20 mg/mês (IM)	98 (39F/59M) pacientes com AGIs	120 meses (36 - 120)

Klímová <i>et al.</i> , 2015	Espanha	Coorte retrospectiva de centro único	Octreotide-LAR 10-30 mg/mês (IM)	19 (2F/17M) pacientes, 16 com AGIs	12 meses (6 - 84)
Holleran <i>et al.</i> , 2016	Irlanda	Coorte prospectiva de centro único	Octreotide-LAR 20 mg/mês (IM)	24 (11F/13M) pacientes com AGIs	8 meses (3 - 17)
Chetcuti Zammit <i>et al.</i> , 2017	Reino Unido	Coorte retrospectiva de centro único	Lanreotide 120 mg, 90 mg ou 60 mg em intervalos de 28 dias (IM)	12 (8F/4M) pacientes com AGIs	42 meses (6 - 79)
Benamouzig <i>et al.</i> , 2018	França	Estudo clínico randomizado multicêntrico (6)	Pasireotide-LAR 60 mg em intervalos de 28 dias (IM)	22 (6F/16M) pacientes com AGIs	6 meses (6 - 12)
Frago <i>et al.</i> , 2019	Espanha	Coorte retrospectiva de centro único	Lanreotide 60 ou 90 mg em intervalos de 28 dias (SC)	27 (15F/12M), 23 com AGIs e 4 com SGO	32,5 meses (6 - 36)
Aguilera <i>et al.</i> , 2022	México	Coorte prospectiva de centro único	Octreotide 100 µg/dia (SC)	52 (28 F/24M) pacientes com AGIs	10,5 meses (1 - 78)
Goltstein, 2024	Países Baixos	Estudo clínico randomizado multicêntrico (17)	Octreotide-LAR 40 mg em intervalos de 28 dias (IM)	62 (30F/32M) pacientes com AGIs	12 meses (1 - 12)

AGIs: angiodisplasias gastrointestinais; F/M: feminino/masculino; IM: intra-muscular; LAR: *long acting release* (liberação prolongada); SC: subcutâneo, SGO: sangramento gastrointestinal oculto.

Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos: **(A)** estudos observacionais, consoante à escala Newcastle–Ottawa; **(B)** estudos clínicos randomizados, conforme a ferramenta RoB 2.0.

(A)

		Risk of bias									
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	Overall
Study	Nardone, 1999	+	X	+	+	+	X	X	+	X	-
	Scaglione, 2007	+	X	+	+	+	X	X	+	+	+
	Junquera, 2007	+	+	+	+	+	X	X	+	+	+
	Molina, 2009	+	X	+	+	+	X	X	+	X	-
	Bon, 2012	+	X	+	+	+	X	X	+	+	+
	Salgueiro, 2014	+	X	+	+	+	X	X	+	X	-
	Nardone, 2014	+	X	+	X	+	+	X	+	X	-
	Klímová, 2015	+	X	+	+	+	+	X	+	+	+
	Holleran, 2016	+	X	+	+	+	X	X	+	+	+
	Chetcuti Zammit, 2017	+	X	+	+	+	X	X	+	+	+
	Frago et al., 2019	+	X	+	+	+	+	X	+	+	+
	Aguilera et al., 2022	+	+	+	+	+	X	X	+	X	+

D1: Representativeness of the exposed cohort
D2: Selection of the non-exposed cohort
D3: Ascertainment of exposure
D4: Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
D5: Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis *
D6: Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis **
D7: Assessment of outcome
D8: Was follow-up long enough for outcomes to occur
D9: Adequacy of follow-up of cohorts

Judgement
X High
- Unclear
+ Low

(B)

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Benamouzig 2018	+	+	+	+	+	+
	Goltstein 2024	+	-	+	-	+	-

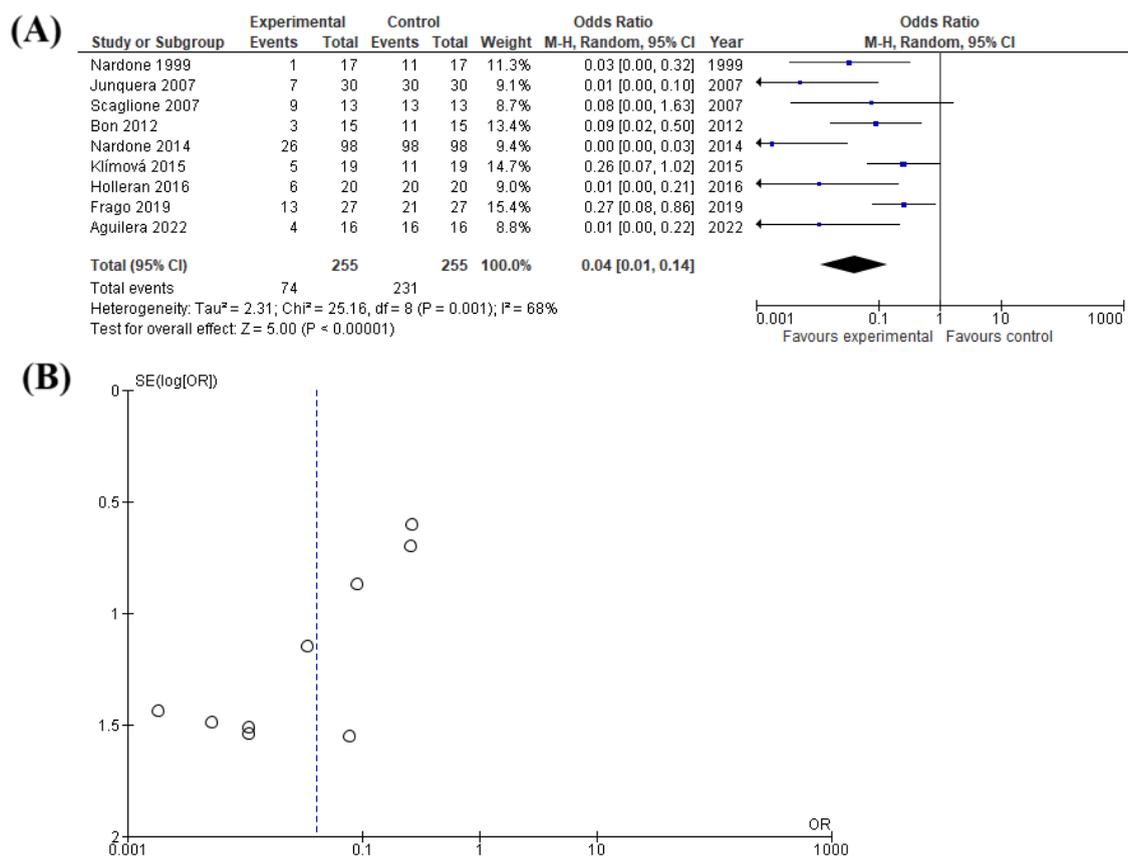
Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

3.4 Desfecho primário – Taxa de ressangramento

A taxa de sangramento antes e depois da administração do tratamento farmacológico foi avaliada em 9 estudos (n = 255 pacientes)^{12–14,16,18–20,23,24}. Seis eram estudos de coorte prospectivos^{12–14,16,20,24}, enquanto os outros três eram retrospectivos^{18,19,23}. Dentre eles, cinco estudos avaliaram a formulação intramuscular em depósito (de ação prolongada) de octreotida, administrada mensalmente, enquanto dois utilizaram injeções subcutâneas diárias de octreotida e um avaliou injeções subcutâneas de lanreotida em intervalos de 28 dias. No estudo de Bon *et al.*¹⁶, doze pacientes foram tratados com octreotida de ação prolongada e três pacientes com lanreotida.

Figura 03. *Forest plot (A) e funnel plot (B) dos estudos que avaliaram os episódios de sangramento antes e depois do tratamento farmacológico.*



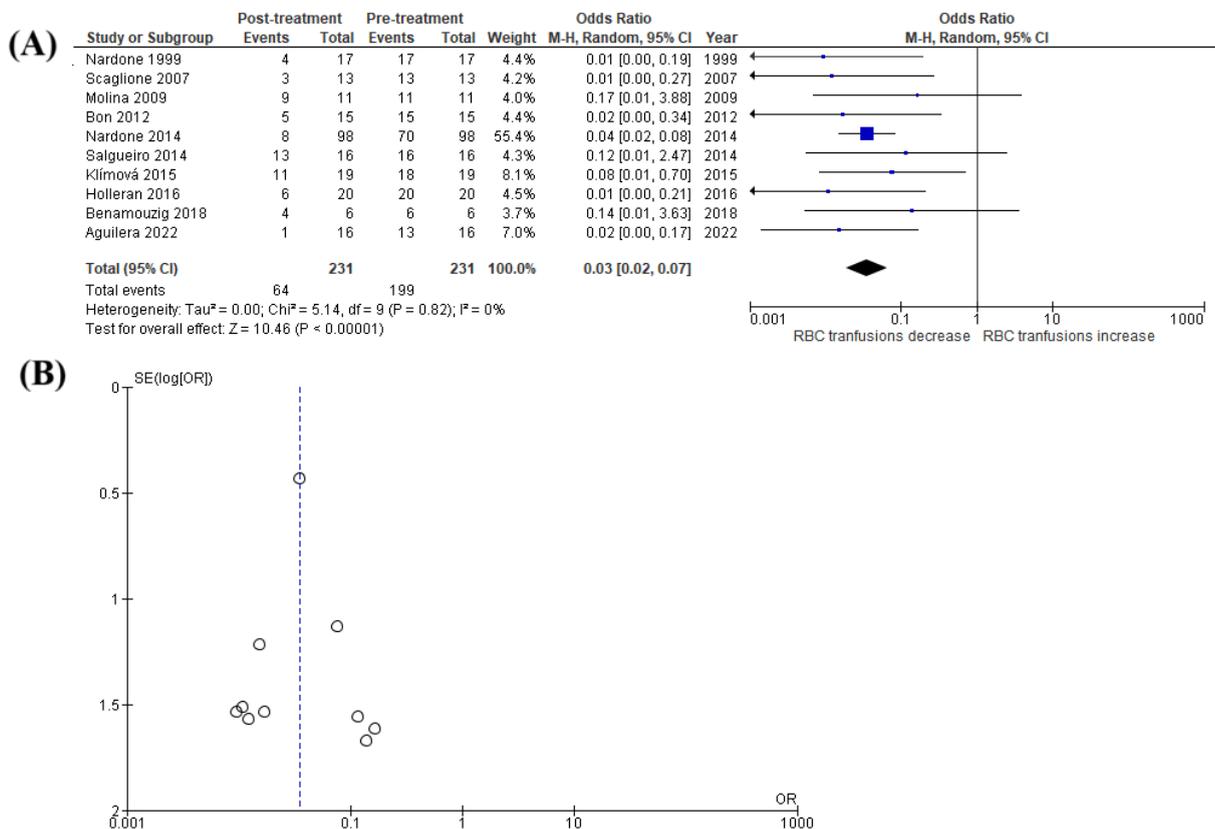
A administração dos análogos de somatostatina levou a uma redução significativa nos episódios de ressangramento [OR (IC 95%): 0,04 (0,01–0,14)], com heterogeneidade alta (I² = 68%; P = 0,04) (Figura 3A). O *funnel plot* dos estudos incluídos revelou certa assimetria (Figura 3B), o que levanta a preocupação com viés de publicação. No entanto, as análises de sensibilidade confirmaram a consistência dos resultados dos estudos após a remoção de cada

estudo individual. O OR foi estatisticamente significativo, variando de 0,03 a 0,07 quando cada estudo foi sistematicamente retirado da análise. A exclusão de cada estudo da análise combinada não teve impacto significativo na heterogeneidade, com exceção da remoção de Nardone *et al.*¹⁸, que reduziu a heterogeneidade de 68% para 52%.

3.5 Desfechos secundários

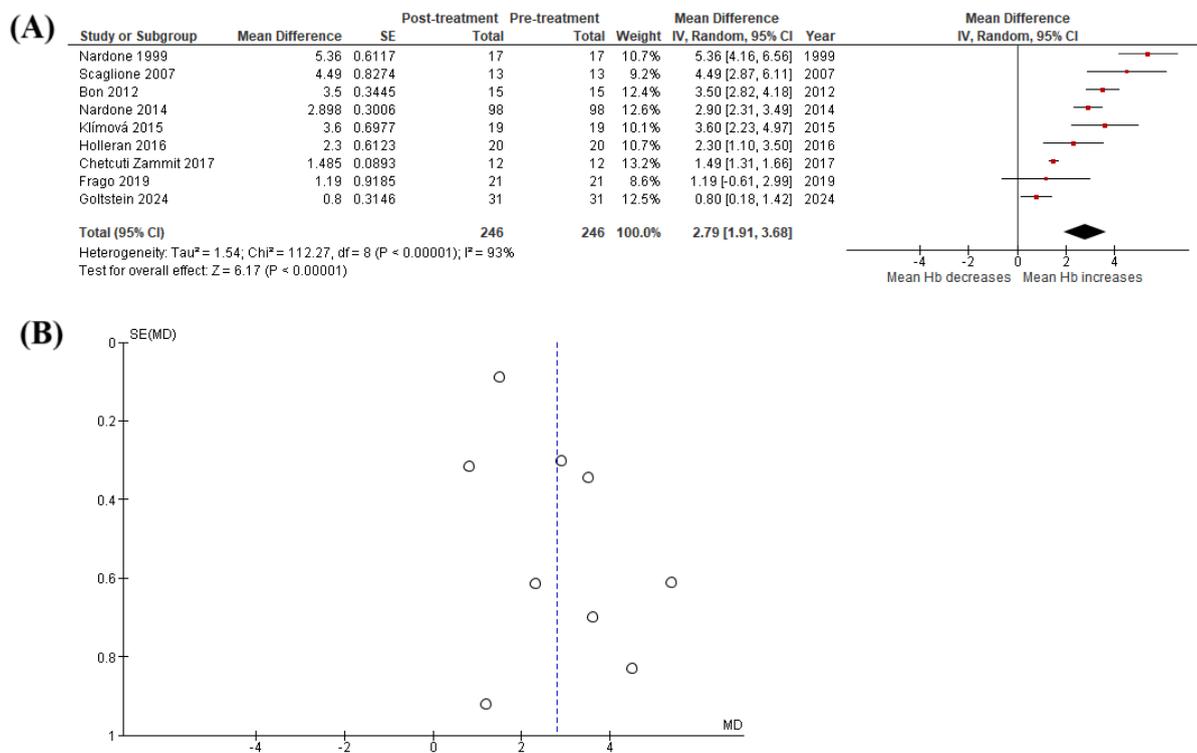
No total, 10 estudos (n = 231 pacientes) avaliaram a necessidade de transfusão de hemácias antes e depois da administração do tratamento farmacológico^{12,13,15–20,22,24}. A necessidade de transfusões de hemácias foi menor no período de seguimento após a administração dos análogos da somatostatina [OR (IC 95%), 0,03 (0,02–0,07)] (Figura 4A), sem heterogeneidade observada entre os estudos incluídos ($I^2 = 0\%$; $P = 0,83$). A inspeção visual do *funnel plot* sugere uma distribuição relativamente simétrica dos estudos em torno da linha de efeito, indicando pouca evidência de viés de publicação para o desfecho analisado (Figura 4B). As análises de sensibilidade confirmaram a consistência dos resultados dos estudos. O OR continuou estatisticamente significativo após a remoção individual de cada estudo, variando de 0,03 a 0,04, e a heterogeneidade permaneceu nula.

Figura 04. *Forest plot* (A) e *funnel plot* (B) dos estudos que avaliaram a necessidade de transfusão de hemácias antes e depois do tratamento farmacológico.



A variação dos valores médios de hemoglobina após a administração de tratamento farmacológico foi avaliada em 9 estudos (n = 246 pacientes)^{7,12,13,16,18–21,23}. Um aumento significativo nos níveis de hemoglobina foi documentado quando o tratamento farmacológico foi administrado [MD (IC 95%), 2,79 ± 0,55 g/dL (1,91–3,68); I² = 93%; P < 0,001] (Figura 5A). A remoção dos estudos um a um não reduziu significativamente a elevada heterogeneidade detectada durante a análise de sensibilidade. Apesar do pequeno número de estudos, não houve evidência definitiva de viés de publicação, conforme indicado na Figura 5B.

Figura 05. *Forest plot (A) e funnel plot (B) dos estudos que avaliaram a diferença média nos níveis de hemoglobina antes e depois do tratamento farmacológico.*



Eventos adversos foram relatados 123 vezes ao longo do período de seguimento de 331 pacientes tratados com análogos da somatostatina. A maioria dos eventos foi considerada leve, sendo a diarreia autolimitada o mais comum, ocorrendo em 37 pacientes (11,2%). Outros eventos adversos gastrointestinais relatados incluíram dor abdominal em 13 pacientes (3,9%), flatulência em 8 (2,4%), náuseas em 8 (2,4%), colelitíase em 4 (1,2%), acolia fecal em 4 (1,2%) e esteatorreia em 2 (0,6%). Reações no local de administração também foram frequentes, com dor em 15 pacientes (4,5%) e eritema em 8 (2,4%). Tolerância reduzida à glicose foi observada em 10 pacientes (3,0%). Eventos adversos reportados apenas uma vez

incluiram infarto esplênico, lama biliar, colangite, reação alérgica, trombocitopenia, coledocolitíase e artralgia.

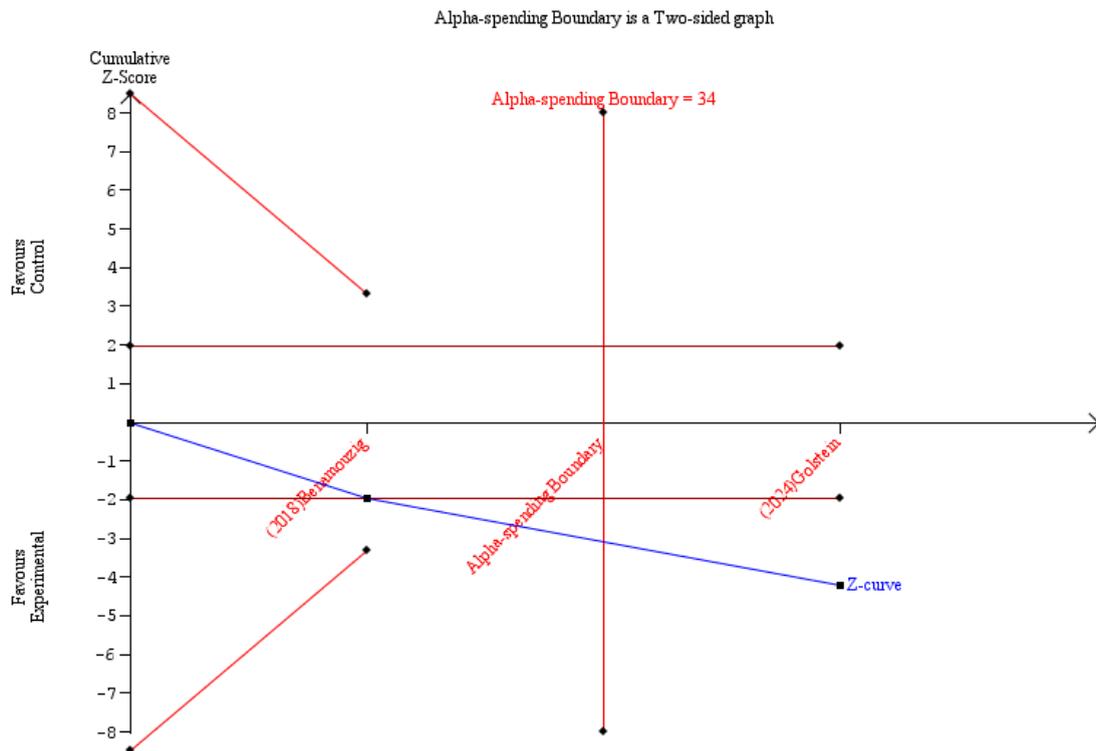
A terapia com análogos da somatostatina foi descontinuada em 12 dos 331 pacientes devido a eventos adversos. As razões relatadas para a interrupção incluíram dor abdominal refratária (dois casos), hipoglicemia (dois casos), e um caso de cada um dos seguintes eventos: infarto esplênico, reação bolhosa na pele, trombocitopenia, coledocolitíase associada à sepse biliar, artralgia, dor no sítio de injeção, colelitíase e colangite. Não houve registros de óbitos atribuídos à administração dos análogos da somatostatina.

3.6 Análise sequencial experimental

Apesar de 14 estudos terem sido incluídos na meta-análise, apenas dois deles eram ensaios clínicos randomizados, incluindo um total de 65 pacientes na análise por protocolo^{7,22}. Uma análise sequencial desses ensaios clínicos foi realizada, comparando o número de pacientes que apresentaram uma redução $\geq 50\%$ de unidades transfundidas entre o grupo de intervenção (análogos da somatostatina) e o grupo controle. O modelo de efeitos fixos resultou em um odds ratio agrupado de 13.98 [OR (IC 95%), 13.98 (4.10 - 47.72)]. Para calcular o tamanho de informação necessário, assumiu-se uma proporção de eventos de 72,41% no grupo intervenção e 16,67% no grupo controle, estimada com base nos dados dos dois ensaios clínicos. Utilizou-se um erro tipo I de 5% e um poder de 90%.

A heterogeneidade entre os dois estudos foi baixa ($I^2=0\%$) e a análise sequencial dos ensaios revelou que o tamanho amostral necessário (34 pacientes) foi alcançado. A curva Z cumulativa cruzou os limites de monitoramento construídos a partir dos cálculos do tamanho da informação (Figura 6), confirmando assim que a redução no número de unidades transfundidas foi favorecida entre os pacientes tratados com análogos da somatostatina em relação ao controle nesta análise de subgrupo dos ensaios clínicos randomizados.

Figura 06: Gráfico da análise sequencial experimental para uma redução $\geq 50\%$ no número de unidades transfundidas.



Discussão

Esta revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e segurança da terapia com análogos da somatostatina (SSA) em pacientes com sangramento recorrente devido a angiodisplasias gastrointestinais. Os principais achados foram: (1) a administração dos SSA levou a uma redução significativa nos episódios de ressangramento (OR 0,04; $p < 0.001$), (2) observou-se uma diminuição na necessidade de transfusões de hemácias (OR: 0,03; $p < 0.001$), (3) os níveis de hemoglobina aumentaram significativamente após o tratamento, com uma diferença média de 2,79 g/dL (IC 95%: 1,91–3,68; $p < 0,001$); e (4) os eventos adversos reportados foram predominantemente leves, sendo diarreia autolimitada o mais frequente, seguido por dor abdominal, flatulência e náuseas.

Atualmente, a endoscopia com coagulação por plasma de argônio (APC) é considerada a primeira linha de tratamento para angiodisplasias gastrointestinais, especialmente em casos de lesões acessíveis e limitadas em número²⁵. Embora a APC seja eficaz em termos de controle inicial do sangramento, sua eficácia a longo prazo é limitada, visto que a taxa de ressangramento é particularmente alta (35%–80% dentro de 1–2 anos)^{4,26,27}. A natureza recorrente dos sangramentos decorre dos fatores angiogênicos e microangiopáticos subjacentes, que perpetuam o desenvolvimento das angiodisplasias³.

Em casos onde a APC falha, é contraindicada ou limitada tecnicamente, os análogos da somatostatina, como a octreotida de liberação prolongada, emergem como uma alternativa eficaz e segura. Essa abordagem é particularmente relevante em pacientes com lesões difusas ou localizadas em regiões de difícil acesso, como aquelas situadas no intestino delgado distal ao ângulo de Treitz. O uso combinado de APC e SSA pode ser considerado em pacientes selecionados, otimizando os benefícios de ambas as modalidades^{7,12-13}. Em situações onde a APC controla o sangramento ativo inicial de lesões acessíveis, a introdução do SSA pode minimizar o risco de ressangramento, agindo sobre os mecanismos angiogênicos subjacentes.

A talidomida, um fármaco reconhecido por suas propriedades antiangiogênicas, foi recentemente proposta como uma alternativa para o manejo de angiodisplasias refratárias tanto à coagulação por plasma de argônio quanto ao uso de análogos da somatostatina²⁸. Evidências de um estudo clínico randomizado multicêntrico demonstram sua eficácia na redução da frequência de episódios de sangramento e na diminuição da necessidade de transfusões, com uma resposta clínica que se mostra proporcional à dose administrada²⁹. No entanto, seu uso é limitado por um perfil de segurança desfavorável, marcado por eventos adversos importantes, como neuropatia periférica irreversível e teratogenicidade, além de menores taxas de adesão terapêutica em comparação aos análogos da somatostatina²⁹⁻³¹. Ademais, ainda não há clareza sobre a duração ideal do tratamento ou a melhor estratégia de dosagem. Por isso, a talidomida deve ser vista como uma alternativa de segunda linha, reservada para situações em que os SSA sejam ineficazes.

Os SSA, embora bem tolerados pela maioria dos pacientes, apresentam como efeitos adversos clássicos a diarreia, dor abdominal, intolerância à glicose e colelitíase assintomática, esta última exigindo monitoramento ultrassonográfico regular. O acompanhamento com testes de função hepática e níveis de HbA1c também é recomendado, especialmente em pacientes em uso prolongado desses fármacos²⁸. Apesar desses cuidados, os benefícios da redução de transfusões geralmente superam os riscos associados ao tratamento, sobretudo em populações com múltiplas comorbidades e ressangramentos frequentes.

Os SSA avaliados nesta revisão sistemática (octreotida, lanreotida e pasireotida) apresentam diferentes perfis posológicos que devem ser considerados na prática clínica. O octreotida destaca-se por sua versatilidade, sendo utilizado tanto no controle agudo do sangramento, com doses de 50–100 mcg por via subcutânea ou intravenosa 2–3 vezes ao dia, quanto na manutenção a longo prazo, na formulação de liberação prolongada (LAR), com doses de 20–40 mg por via intramuscular a cada 4 semanas. A lanreotida, utilizada exclusivamente na formulação de liberação prolongada (60–120 mg por via subcutânea a cada

4 semanas), é indicada apenas para manutenção, sem aplicação no controle imediato do sangramento. A pasireotida está disponível tanto na forma de ação curta (600–900 mcg por via subcutânea, 2 vezes ao dia), como LAR (20–60 mg por via intramuscular a cada 4 semanas), e é particularmente associada a um maior risco de hiperglicemia^{7,12–24}.

A terapia com SSA apresenta um custo elevado, o que pode limitar sua viabilidade em sistemas de saúde com restrições orçamentárias^{19,32,33}. Contudo, sua relação custo-efetividade tem sido demonstrada em contextos específicos, devido à redução significativa na necessidade de procedimentos endoscópicos, hospitalizações e transfusões sanguíneas. Em um estudo retrospectivo, Tai *et al.*³² analisou as implicações clínicas e econômicas de diferentes abordagens terapêuticas, incluindo o uso de SSA em combinação com ablação endoscópica, terapia endoscópica isolada e manejo conservador com transfusões sanguíneas e de ferro. Os resultados indicaram que a adição de SSA à endoscopia não resultou em custos adicionais significativos comparados ao número de dias de internação e transfusões no grupo de manejo conservador. Em outro estudo retrospectivo, Klimova *et al.*¹⁹ observou uma redução de 61,5% nos custos de tratamento após o início do uso de octreotida, sugerindo uma redução de custos a longo prazo.

Apesar de não serem custo-efetivos em todos os cenários, os SSA mostram-se eficazes na redução do consumo de recursos de saúde e na melhora da qualidade de vida de populações específicas, sobretudo pacientes com múltiplas comorbidades. Embora ainda não existam estudos comparativos sobre o efeito de diferentes esquemas de doses de SSA na redução de internações hospitalares e transfusões, uma abordagem prática seria iniciar o tratamento com doses mais baixas, buscando minimizar os custos, e ajustá-las gradualmente com base na resposta clínica²⁸.

A utilização de biomarcadores angiogênicos, como o VEGF e a angiopoietina-2, desponta como uma estratégia inovadora no manejo das angiодisplasias. Esses marcadores podem auxiliar na identificação precoce de pacientes com maior risco de ressangramento e na seleção daqueles com maior probabilidade de resposta a tratamentos farmacológicos^{2,28,34,35}. Em pacientes com angiодisplasias sintomáticas, a talidomida demonstrou reduzir significativamente os níveis de VEGF, com uma diminuição mais pronunciada em pacientes respondedores, sugerindo seu papel na personalização terapêutica³⁶. Contudo, a relação entre o VEGF e o uso de análogos da somatostatina ainda não foi investigada, representando um campo promissor para estudos futuros. A incorporação de biomarcadores na prática clínica tem o potencial de otimizar recursos, direcionando terapias intensivas para os pacientes mais propensos a se beneficiarem.

Esta meta-análise apresenta algumas limitações importantes que devem ser consideradas. Primeiramente, a heterogeneidade elevada observada nos desfechos primário e secundário ($I^2 = 68\%$ para ressangramento e $I^2 = 93\%$ para níveis de hemoglobina) limita a interpretação global dos resultados. Essa heterogeneidade pode ser atribuída a diferenças nos protocolos de tratamento, incluindo formas variadas de administração dos análogos de somatostatina, tempo de seguimento clínico, e características dos desenhos dos estudos (prospectivos, retrospectivos e randomizados). Para mitigar esses efeitos, foram realizadas análises de sensibilidade, que confirmaram a consistência dos resultados após a remoção individual de cada estudo. Em segundo lugar, a possibilidade de viés de publicação foi sugerida pela assimetria observada nos *funnel plots*. Embora a análise de sensibilidade tenha mostrado que os resultados permaneceram robustos, a possibilidade de viés não pode ser completamente descartada. Além disso, apenas dois dos 14 estudos incluídos eram ensaios clínicos randomizados e a maioria deles apresentou tamanho amostral reduzido. Por fim, alguns dos estudos observacionais incluídos apresentaram moderado risco de viés pela avaliação metodológica da escala NOS. Esses fatores podem comprometer a validade interna dos resultados e devem ser levados em consideração ao interpretar as conclusões desta meta-análise.

Conclusão

Em conclusão, o uso de análogos da somatostatina é eficaz na redução de episódios de hemorragia digestiva e na necessidade de transfusões sanguíneas em pacientes com angiodisplasias gastrointestinais, além de apresentar um perfil de segurança favorável. Estudos futuros que busquem padronizar as definições de desfechos e explorar os efeitos de longo prazo do tratamento em diferentes subgrupos de pacientes são necessários. A implementação desses achados na prática clínica pode auxiliar na individualização das condutas, considerando as características do paciente e a disponibilidade de recursos.

Referências

1. García-Compeán D, Del Cueto-Aguilera AN, Jiménez-Rodríguez AR, González-González JA, Maldonado-Garza HJ. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. *World J Gastroenterol*. 2019;25(21):2549-2564. doi:10.3748/wjg.v25.i21.2549
2. Douglas AR, Holleran G, Smith SM, McNamara D. Shared changes in angiogenic factors across gastrointestinal vascular conditions: A pilot study. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2020;11(3):40-47. doi:10.4292/wjgpt.v11.i3.40
3. Sami SS, Al-Araji SA, Rangunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):15-34. doi:10.1111/apt.12527
4. Romagnuolo J, Brock AS, Ranney N. Is Endoscopic Therapy Effective for Angioectasia in Obscure Gastrointestinal Bleeding?: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(10):823-830. doi:10.1097/MCG.0000000000000266
5. Szilagyi A, Ghali MP. Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2006;20(3):171-178. doi:10.1155/2006/859435
6. Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Rocco A, et al. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(11):922-932. doi:10.1016/S2468-1253(21)00262-4
7. Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Bernts LHP, et al. Standard of Care Versus Octreotide in Angiodysplasia-Related Bleeding (the OCEAN Study): A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2024;166(4):690-703. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.020
8. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. Accessed December 28, 2024. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
10. Ottawa Hospital Research Institute. Accessed December 28, 2024. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
11. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias. Accessed December 28, 2024.

<https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomize-d-trials>

12. Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(11):1429-1436. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00647.x

13. Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(6):935-942. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03435.x

14. Junquera F, Saperas E, Videla S, et al. Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):254-260. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01053.x

15. Molina Infante J, Pérez Gallardo B, Hernández Alonso M, Mateos Rodríguez JM, Dueñas Sadornil C, Fernández Bermejo M. [Octreotide long acting release for severe obscure gastrointestinal haemorrhage in elderly patients with serious comorbidities]. *Med Clin (Barc).* 2009;133(17):667-670. doi:10.1016/j.medcli.2009.07.013

16. Bon C, Aparicio T, Vincent M, et al. Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(6):587-593. doi:10.1111/apt.12000

17. Salgueiro P, Marcos-Pinto R, Liberal R, et al. Octreotide Long-Acting Release is effective in preventing gastrointestinal bleeding due to angiodysplasias. *GE Port J Gastroenterol.* 2014;21(5):176-183. doi:10.1016/j.jpg.2014.05.001

18. Nardone G, Compare D, Scarpignato C, Rocco A. Long acting release-octreotide as “rescue” therapy to control angiodysplasia bleeding: A retrospective study of 98 cases. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2014;46(8):688-694. doi:10.1016/j.dld.2014.04.011

19. Klímová K, Padilla-Suárez C, Giménez-Manzorro Á, Pajares-Díaz JA, Clemente-Ricote G, Hernando-Alonso A. Octreotide long-active release in the treatment of gastrointestinal bleeding due to vascular malformations: Cost-effectiveness study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(2):79-88.

20. Holleran G, Hall B, Breslin N, McNamara D. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;4(1):70-76. doi:10.1177/2050640614559121

21. Chetcuti Zammit S, Sanders DS, Sidhu R. Lanreotide in the management of small bowel angioectasias: seven-year data from a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(9):962-968. doi:10.1080/00365521.2017.1325929
22. Benamouzig R, Benallaoua M, Saurin JC, et al. Efficacy and safety of pasireotide-LAR for the treatment of refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias: results of the ANGIOPAS multicenter phase II noncomparative prospective double-blinded randomized study. *Ther Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756283X18756260. doi:10.1177/1756283X18756260
23. Frago S, Alcedo J, Martín Pena-Galo E, Lázaro M, Ollero L, de la Llama N. Long-term results with lanreotide in patients with recurrent gastrointestinal angiodysplasias bleeding or obscure gastrointestinal bleeding. Benefits in efficacy and procedures consumption. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(12):1496-1502. doi:10.1080/00365521.2018.1547921
24. Del Cueto-Aguilera AN, García-Compeán D, Jiménez-Rodríguez AR, et al. Efficacy of octreotide in bleeding recurrence from small bowel angioectasia: A comparative study. *Rev Gastroenterol Mex Engl.* 2022;87(4):411-419. doi:10.1016/j.rgmex.2022.05.016
25. Becq A, Rahmi G, Perrod G, Cellier C. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(5):792-806. doi:10.1016/j.gie.2017.05.018
26. Holleran G, Hall B, Zgaga L, Breslin N, McNamara D. The natural history of small bowel angiodysplasia. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(4):393-399. doi:10.3109/00365521.2015.1102317
27. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, et al. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. *Endoscopy.* 2014;46:591-597. doi:10.1055/s-0034-1365514
28. Becq A, Sidhu R, Goltstein LCMJ, Dray X. Recent advances in the treatment of refractory gastrointestinal angiodysplasia. *United Eur Gastroenterol J.* 2024;12(8):1128-1135. doi:10.1002/ueg2.12648
29. Chen H, Wu S, Tang M, et al. Thalidomide for Recurrent Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasia. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1649-1659. doi:10.1056/NEJMoa2303706

30. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2011;122(1):1-6. doi:10.1093/toxsci/kfr088
31. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of Thalidomide Toxicity. *J Support Oncol.* 2003;1(3):194-205.
32. Tai FWD, Chetcuti-Zammit S, Sidhu R. Small bowel angioectasia–The clinical and cost impact of different management strategies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023;47(8):102193. doi:10.1016/j.clinre.2023.102193
33. Gutierrez M, Kesavan C, Das A, Jackson CS, Strong RM. Strategic Management of Bleeding Small Bowel Gastrointestinal Angiodysplasias (GIADs): A 12 Year Retrospective Review in a Veteran Population and Cost Comparison. *Diagn Basel Switz.* 2023;13(3). doi:10.3390/diagnostics13030525
34. Holleran G, Hall B, O'Regan M, Smith S, McNamara D. Expression of Angiogenic Factors in Patients With Sporadic Small Bowel Angiodysplasia. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(10):831. doi:10.1097/MCG.0000000000000260
35. Holleran G, Hussey M, Smith S, McNamara D. Assessment of serum angiogenic factors as a diagnostic aid for small bowel angiodysplasia in patients with obscure gastrointestinal bleeding and anaemia. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(3):127-132. doi:10.4291/wjgp.v8.i3.127
36. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of Thalidomide for Refractory Gastrointestinal Bleeding From Vascular Malformation. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1629-1637.e4. doi:10.1053/j.gastro.2011.07.018

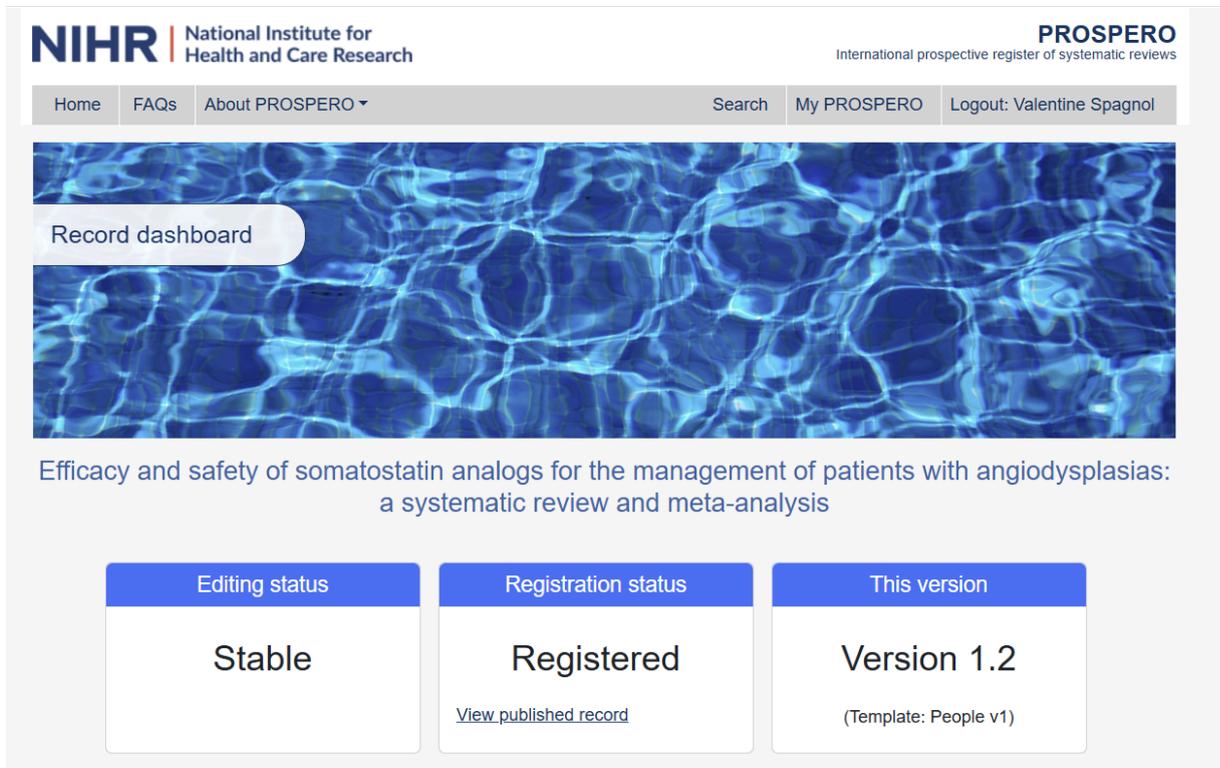
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conclusão deste trabalho representa o encerramento de uma etapa importante da formação acadêmica, marcada pelo aprofundamento teórico e metodológico na condução de uma revisão sistemática com meta-análise. O estudo alcançou os objetivos propostos, ao avaliar a eficácia e a segurança dos análogos da somatostatina no manejo de sangramentos por angiodisplasias, demonstrando resultados consistentes na redução de ressangramentos e na menor necessidade de transfusões, com um perfil de eventos adversos favorável.

Durante o desenvolvimento do projeto, foi possível consolidar conhecimentos nas áreas de farmacologia, gastroenterologia e metodologia científica, além de aprimorar habilidades em análise crítica da literatura, interpretação de dados e aplicação de técnicas estatística. Destaca-se, ainda, a relevância de revisões sistemáticas como instrumento capaz de sintetizar e qualificar o conhecimento disponível sobre temas clínicos relevantes. Por fim, ressalta-se que a experiência adquirida ao longo deste trabalho contribuirá significativamente para a formação profissional, fortalecendo a capacidade de avaliação criteriosa da literatura científica e promovendo o desenvolvimento de uma prática clínica mais qualificada, segura e centrada na melhor conduta para o paciente.

5. ANEXOS

Anexo 01 – Registro no PROSPERO, sob o número de identificação CRD42024582487.



The screenshot displays the PROSPERO record dashboard for a systematic review and meta-analysis. The page header includes the NIHR logo and the text "National Institute for Health and Care Research" on the left, and the PROSPERO logo and "International prospective register of systematic reviews" on the right. A navigation bar contains links for "Home", "FAQs", "About PROSPERO", "Search", "My PROSPERO", and "Logout: Valentine Spagnol". Below the navigation bar is a blue background image with a white "Record dashboard" button. The main content area features the title "Efficacy and safety of somatostatin analogs for the management of patients with angiodysplasias: a systematic review and meta-analysis". Below the title are three status boxes: "Editing status" (Stable), "Registration status" (Registered, with a link to "View published record"), and "This version" (Version 1.2, with a note "(Template: People v1)").

NIHR | National Institute for Health and Care Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Home | FAQs | About PROSPERO ▾ | Search | My PROSPERO | Logout: Valentine Spagnol

Record dashboard

Efficacy and safety of somatostatin analogs for the management of patients with angiodysplasias:
a systematic review and meta-analysis

Editing status	Registration status	This version
Stable	Registered View published record	Version 1.2 (Template: People v1)